

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
28 avril 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/037839 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 491/18**, A61K 31/407

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/002623

(22) Date de dépôt international :  
14 octobre 2004 (14.10.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0311997 14 octobre 2003 (14.10.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **EN-TOMED** [FR/FR]; 3, rue Tobias Stimmer, F-67400 Illkirch (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BERRUT, Sébastien** [FR/FR]; 17, rue du Père Chevrier, F-69007 Lyon (FR). **DIMARCQ, Jean-Luc** [FR/FR]; 32, rue de Rotterdam, F-67000 Strasbourg (FR). **GUENNEUGUES, Marc** [FR/FR]; 13, rue de l'Ecole, F-67520 Odratzheim (FR).

(74) Mandataires : **BREESE, Pierre** etc.; Breesé-Majerowicz, 3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

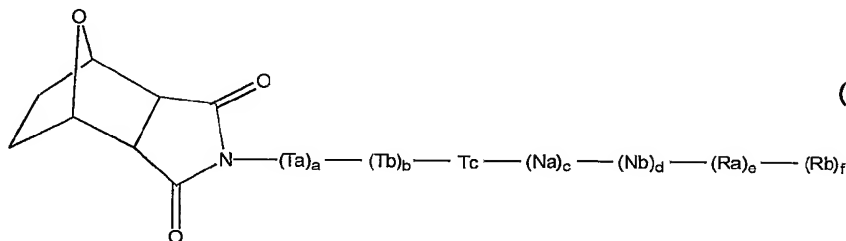
**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NORCANTHARIDIN DERIVATIVE COMPOUNDS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, COMPOSITIONS CONTAINING SAID COMPOUNDS AND THE USE THEREOF

(54) Titre : COMPOSES DERIVES DE NORCANTHARIDINE, LEURS PROCÉDES DE PRÉPARATION, LES COMPOSITIONS LES CONTENANT ET LEURS UTILISATIONS.



( I )

(57) Abstract: The invention relates to novel norcantharidin compounds of formula (I), a method for the production thereof and to compositions which contain said compounds and are used for human and animal therapy, in particular for preventing and/or treating cancers and other pathologies associated with the dysfunction of cellular signal channels and with microbial infections.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet de nouveaux composés dérivés de norcantharidine de formule (I) suivante: (I). L'invention concerne également leurs procédés de préparation et les compositions les contenant utilisables en thérapie humaine et animale, notamment pour la prévention ou/et le traitement des cancers et d'autres pathologies associées à une dérégulation des voies de signalisation cellulaire ainsi que des infections microbiennes.

WO 2005/037839 A1

COMPOSES DERIVES DE NORCANTHARIDINE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION, LES COMPOSITIONS LES CONTENANT ET LEURS UTILISATIONS.

La présente invention a pour objet de nouveaux  
5 composés dérivés de norcantharidine. L'invention concerne également leurs procédés de préparation et les compositions les contenant utilisables en thérapie humaine et animale, notamment pour la prévention ou/et le traitement des cancers et d'autres pathologies associées à une dérégulation des  
10 voies de signalisation cellulaire ainsi que des infections microbiennes.

Les corps séchés des coléoptères vésicant chinois *Mylabris phalerata* et *Mylabris cichorii* sont utilisés depuis  
15 plus de 2000 ans en médecine traditionnelle chinoise pour traiter entre autres les furoncles, les ulcères, les problèmes circulatoires, la rage et le cancer. L'agent actif isolé à partir des *Mylabris*, nommé cantharidine (anhydride de l'acide exo,exo-2,3-diméthyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-  
20 2,3-dicarboxylique), est une toxine naturelle de la famille des sesquiterpenes produites par de nombreux coléoptères de la famille des *Meloidae* et notamment par *Cantharis vesicatoria* (Wang, G.S. (1989) *J. Ethnopharmacol.* 26, 147-162; Moed L. (2001) *Arch. Dermatol.* Vol.137 1357-1360). La  
25 cantharidine est active envers les lignées cellulaires tumorales cervicales, carcinomales mucoépidermiques, carcinomales adénocystiques, neuroblastomales, ostéocarcinomales, hépatocarcinomales, du côlon, des ovaires, de la prostate, de la langue et du sang (Wang, G.S. (1989) *J. Ethnopharmacol.* 26, 147-162; Wang, C.-C. (2000) *Toxicology* 147, 77-87). Le mode d'action de la cantharidine  
30 a été plus largement étudié ces dernières années. La cantharidine est un agent inhibiteur de sérine / thréonine



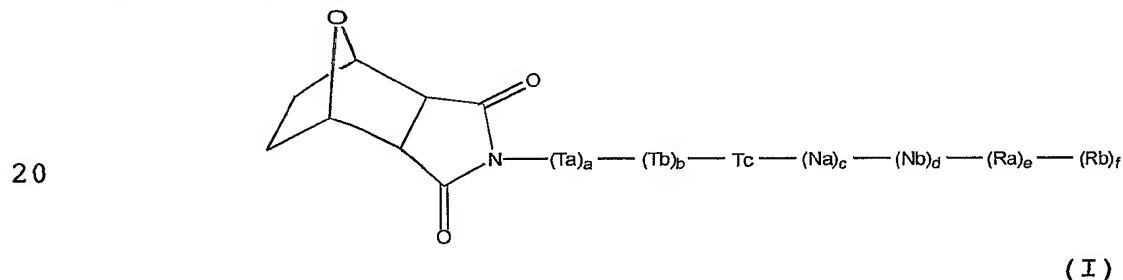
phosphatase de type 1 (PP1) et de type 2A (PP2A) qui agissent comme des régulateurs négatifs à différents points de contrôle du cycle cellulaire. La cantharidine présente une sélectivité envers PP2A, la constante d'inhibition étant 5 fois supérieure à celle envers PP1 (Honkanen R.E. (1993) *FEBS Vol.330*, No.3., 283-286). L'inhibition de PP1 et PP2A par la cantharidine stimule la progression du cycle cellulaire tant des cellules non proliférantes que des cellules tumorales en agissant au niveau des points de contrôle G1/S et G2/M (McCluskey and al. (2001) *Anti-Cancer Drug Design*, 16, 291-303). Des effets secondaires indésirables liés à l'utilisation de la cantharidine ont cependant été observés comme l'insuffisance rénale, la protéinurie, l'hématurie et la dysurie (Wang, G.S. (1989) *J. Ethnopharmacol.* 26, 147-162). L'intérêt initialement porté à la cantharidine a conséquemment été abandonné au profit du développement de dérivés moins toxiques et plus aisément accessibles chimiquement. La norcantharidine, dérivé déméthylé de la cantharidine est un des premiers dérivés synthétisés (Wang, G.S. (1989) *J. Ethnopharmacol.* 26, 147-162). La norcantharidine présente des propriétés antitumorales envers une large gamme de lignées cellulaires tumorales (cervicales, hépatocarcinomaes, laryngocarcinomaes, ostéocarcinomaes, du côlon, des ovaires et du sang), un profil d'inhibition de PP1 et PP2A similaire à celui de la cantharidine mais sans néphrotoxicité avérée (McCluskey A. and al. (2003) *Bioorganic Chemistry*, 31, 68-79. Par ailleurs la norcantharidine présente l'avantage de stimuler l'hématopoïèse (Xu-Hui Liu et al. (1995) *Eur J Cancer*, 31A, 6, 953-963), contrairement à la plupart des agents communément utilisés en thérapie anticancer qui fragilisent le système immunitaire du patient et responsables par là-même d'effets toxiques de grade élevé. Des complexes

norcantharidine-platine agissant à la fois par inhibition de PP2A et platination de l'ADN ont également été synthétisés. De tels complexes présentent cependant un spectre d'action antitumoral restreint à la lignée cellulaire colorectale humaine HT29 et à la lignée cellulaire tumorale hépatique humaine SK-Hep-1 (CN1197799; WO98/49174; Han X. and al. (2001) *J. Med. Chem.*, 44, 2065-2068). Dans l'optique d'obtenir des dérivés présentant des propriétés antitumorales améliorées, l'équipe de McCluskey (University of Newcastle, Australie) a développé une série de dérivés de norcantharidine par modification de l'anhydride entraînant un différentiel de sélectivité envers PP1 et/ou PP2A par rapport à la norcantharidine. Les dérivés décrits présentent majoritairement une sélectivité pour PP2A équivalente à celle observée par la norcantharidine. Cette sélectivité envers PP2A versus PP1 est perdue lors de la modification d'un groupement carbonyl de la fonction anhydride ou de la conversion de l'anhydride en acide dicarboxylique, renforcée lorsque l'une des fonctions acides est estérifiée mais inversée lorsque les 2 fonctions acides sont estérifiées. Au sein de ces dérivés, les diacides monoestérifiés et les anhydrides comportant un groupement carbonyl modifié présentent une spécificité d'activité antiproliférative contre les lignées cellulaires tumorales du côlon, mais dans l'ensemble les propriétés antitumorales de tous ces dérivés restent inférieures à celles de la cantharidine (WO00/04023; McCluskey A. and al. (2000) *Bioorg & Med. Chem. Letters*, 10, 1687-1690; McCluskey A. and al. (2002) *Bioorg & Med. Chem. Letters*, 12, 391-393). Des dérivés de norcantharidine substitués par un acide aminé, appelés cantharimides, ont également fait l'objet d'investigation par l'équipe de McCluskey. Les cantharimides D-histidine et L-histidine présentent un profil d'inhibition envers PP1 et PP2A similaire à celui de la norcantharidine. Le profil de leurs

propriétés antitumorales est majoritairement similaire à celui de la norcantharidine, à l'exception du dérivé cantharimide D-histidine qui présente des propriétés antitumorales améliorées envers les lignées leucémiques  
 5 (McCluskey A. and al. (2001) *Bioorg & Med. Chem. Letters*, 11, 2941-2946; WO02/076989; McCluskey and al. (2001) *Anti-Cancer Drug Design*, 16, 291-303).

Les travaux de développement réalisés dans le  
 10 cadre de la présente invention ont consisté à développer de nouveaux composés dérivés de norcantharidine qui présentent des propriétés en thérapie humaine et animale, notamment pour la prévention ou/et le traitement des cancers.

15 La présente invention a donc pour principal objet un composé de formule (I) :



dans laquelle :

a, b, c, d, e et f, identiques ou  
 25 différents, sont 0 ou 1, a+b est supérieur ou égal à 1, et c+d est supérieur ou égal à 1,

Ta est choisi parmi les groupes de formules :

30  $-(CH_2)_n-$ , où n est un nombre entier compris entre 1 et 12,

$-(CH_2)_m-CO-NH-$ , où m est un nombre entier compris entre 1 et 3,

$-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-$ , ou

-CH(R1)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- où p est 0 ou 1 et R1 représente un groupe choisi parmi : -COOH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO-O-CH<sub>3</sub>, -Pa-phényl-Pb- où Pa peut être absent ou s'il est présent représente un groupe -CH<sub>2</sub>- et Pb peut être absent ou s'il est présent représente un groupe -OH, -CH<sub>3</sub>, un halogène ou un groupe -O-CO-NH-phényl-R2 où R2 peut être absent ou s'il est présent représente un groupe -NO<sub>2</sub>, -S-phényl ou -O-phényl, ou encore R1 représente un groupe -CH<sub>2</sub>-imidazole, -CH<sub>2</sub>-indole ou -CH<sub>2</sub>-(N-méthyl indole),

Tb représente un système monocyclique comprenant de 5 à 6 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone et l'azote, éventuellement substitué, ou encore Tb est choisi parmi les groupes de formules :

-CR<sub>3</sub>-, -CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -R<sub>3</sub>-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-phényl-R<sub>5</sub>-, dans lesquelles R<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène ou de soufre, R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe -CH<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> peut être absent ou s'il est présent représente un groupe -O-phényl ou -S-phényl et q est un nombre entier compris entre 0 et 3, ou encore Tb représente un groupe de formule :

-R<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, dans laquelle R<sub>6</sub> peut être absent et dans ce cas o est un nombre entier compris entre 1 et 3, ou si R<sub>6</sub> est présent il représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe -phényl- et dans ce cas o est un nombre entier compris entre 0 et 3,

Tc est choisi parmi les groupes de formules :

-R<sub>3</sub>-CR<sub>3</sub>-, -NR<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-, -CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-, -NR<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>3</sub>-, -R<sub>3</sub>-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-, -NR<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-, -CR<sub>3</sub>-pipérazyl-, -NR<sub>4</sub>-R<sub>7</sub>-

ou -R3-CR3-NR4-R7-, dans lesquelles R3 et R4 ont les mêmes significations que précédemment et R7 représente un atome de soufre, un groupe -SO- ou -SO<sub>2</sub>-,

5 Na est choisi parmi les groupes de formules :

-R8-, -(C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>)- ou -(C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>)-R8-, où r est un nombre entier compris entre 1 et 6, (C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>) est un alkyle linéaire ou ramifié, et R8 est choisi parmi un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe -SO-, -CS- ou -SO<sub>2</sub>-,

15 Nb est choisi parmi un halogène, un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié, un système monocyclique, bicyclique ou tricyclique comprenant de 3 à 15 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, l'azote et le soufre, éventuellement substitué, ou encore Nb représente un groupe de formule :

20 -R3-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, dans laquelle R3 a la même signification que précédemment,

25 Ra est choisi parmi un groupe -CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NH- ou encore Ra est choisi parmi les groupes de formules : -R3-, -CR3- ou -R3-CH<sub>2</sub>-, dans lesquelles R3 a la même signification que précédemment,

30 Rb représente un système monocyclique ou bicyclique comprenant de 5 à 10 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, l'azote et le soufre, éventuellement substitué, et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon la présente invention, les systèmes cycliques peuvent être des systèmes cycliques aromatiques ou non aromatiques.

5 Selon la présente invention, les liaisons aux systèmes cycliques peuvent être des liaisons en ortho, para ou méta.

De façon avantageuse, selon la présente invention, Ta représente un groupe choisi parmi :

10  $-(CH_2)-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  
 $-(CH_2)_7-$ ,  $-(CH_2)_8-$ ,  $-(CH_2)_9-$ ,  $-(CH_2)_{10}-$ ,  $-(CH_2)_{11}-$ ,  $-(CH_2)_{12}-$ ,  
 $-(CH_2)-CO-NH-$ ,  $-(CH_2)_2-CO-NH-$ ,  $-(CH_2)_3-CO-NH-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2-$   
 $C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(COOH)-(CH_2)-$ ,  $-CH(COOH)-$ ,  $-CH(CH_3)-(CH_2)-$ ,  
 $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_2OH)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2OH)-$ ,  $-CH(CH_2-CH(CH_3)_2)-$   
15  $(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-CH(CH_3)_2)-$ ,  $-CH(CO-O-CH_3)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CO-O-$   
 $CH_3)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl)-$ ,  $-CH(phényl)-$   
 $(CH_2)-$ ,  $-CH(phényl)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-OH)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-$   
 $phényl-OH)-$ ,  $-CH(phényl-OH)-(CH_2)-$ ,  $-CH(phényl-OH)-$ ,  
 $-CH(CH_2-phényl-CH_3)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-CH_3)-$ ,  $-CH(phényl-$   
20  $CH_3)-(CH_2)-$ ,  $-CH(phényl-CH_3)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-Cl)-(CH_2)-$ ,  
 $-CH(CH_2-phényl-Cl)-$ ,  $-CH(phényl-Cl)-(CH_2)-$ ,  $-CH(phényl-Cl)-$ ,  
 $-CH(CH_2-phényl-F)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-F)-$ ,  $-CH(phényl-F)-$   
 $(CH_2)-$ ,  $-CH(phényl-F)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-Br)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-$   
 $phényl-Br)-$ ,  $-CH(phényl-Br)-(CH_2)-$ ,  $-CH(phényl-Br)-$ ,  
25  $-CH(CH_2-phényl-I)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-I)-$ ,  $-CH(phényl-I)-$   
 $(CH_2)-$ ,  $-CH(phényl-I)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-CF_3)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-$   
 $phényl-CF_3)-$ ,  $-CH(phényl-CF_3)-(CH_2)-$ ,  $-CH(phényl-CF_3)-$ ,  
 $-CH(CH_2-phényl-CF_3CH_2)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-CF_3CH_2)-$ ,  
 $-CH(phényl-CF_3CH_2)-(CH_2)-$ ,  $-CH(phényl-CF_3CH_2)-$ ,  
30  $-CH(CH_2-phényl-CF_2H)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-CF_2H)-$ ,  $-CH(phényl-CF_2H)-(CH_2)-$ ,  
 $-CH(phényl-CF_2H)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-CH_2F)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-$   
 $phényl-CH_2F)-$ ,  $-CH(phényl-CH_2F)-(CH_2)-$ ,  $-CH(phényl-CH_2F)-$ ,  
 $-CH(CH_2-phényl-O-CO-NH-phényl)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-O-CO-NH-$   
 $phényl)-$ ,  $-CH(phényl-O-CO-NH-phényl)-(CH_2)-$ ,  $-CH(phényl-O-$

CO-NH-phényl)-, -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-O-CO-NH-phényl-NO<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-O-CO-NH-phényl-NO<sub>2</sub>)-, -CH(phényl-O-CO-NH-phényl-NO<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-, -CH(phényl-O-CO-NH-phényl-NO<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-O-CO-NH-phényl-S-phényl)-(CH<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-O-CO-NH-phényl-S-phényl)-, -CH(phényl-O-CO-NH-phényl-S-phényl)-(CH<sub>2</sub>)-, -CH(phényl-O-CO-NH-phényl-S-phényl)-, -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-O-CO-NH-phényl-O-phényl)-(CH<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-O-CO-NH-phényl-O-phényl)-, -CH(phényl-O-CO-NH-phényl-O-phényl)-(CH<sub>2</sub>)-, -CH(phényl-O-CO-NH-phényl-O-phényl)-, -CH<sub>2</sub>-imidazole, -CH<sub>2</sub>-indole ou -CH<sub>2</sub>-(N-méthyl indole), et préférentiellement, Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)-CO-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-NH-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(COOH)-(CH<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>OH)-(CH<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(CO-O-CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>-phényl)-, -CH(phényl)-, -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-OH)-, -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-Cl)-, -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-O-CO-NH-phényl-NO<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-O-CO-NH-phényl-O-phényl)-, -CH<sub>2</sub>-imidazole, -CH<sub>2</sub>-indole ou -CH<sub>2</sub>-(N-méthyl indole).

20

De façon avantageuse, selon la présente invention, Tb représente un groupe choisi parmi :

-CO-, -CS-, -CO-NH-, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)-, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CO-N(CH<sub>3</sub>)-, -CO-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-, -CO-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CO-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CS-NH-, -CS-NH-(CH<sub>2</sub>)-, -CS-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CS-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CS-N(CH<sub>3</sub>)-, -CS-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-, -CS-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CS-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O-CO-NH-phényl-, -S-CS-NH-phényl-, -O-CO-N(CH<sub>3</sub>)-phényl-, -S-CS-N(CH<sub>3</sub>)-phényl-, -O-CO-NH-phényl-O-phényl-, -S-CS-NH-phényl-S-phényl-, -O-CO-N(CH<sub>3</sub>)-phényl-O-phényl-, -S-CS-N(CH<sub>3</sub>)-phényl-S-phényl-, -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O-, -O-(CH<sub>2</sub>)-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -S-, -S-(CH<sub>2</sub>)-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -phényl-, -phényl-(CH<sub>2</sub>)-, -phényl-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -phényl-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -cyclopentyl-, -cyclohexyl-, -pyridyl-, -pyridazyl-, -pyrimidyl- ou -

pyrazinyl-, et préférentiellement, Tb représente un groupe -  
 CO-, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -  
 phényl-, -phényl-(CH<sub>2</sub>)-, -phényl-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -phényl-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O-  
 CO-NH-phényl-, -O-CO-NH-phényl-O-phényl-, -cyclohexyl- ou -  
 5 pyridyl-.

Lorsque Tb est un système cyclique, Tb peut être  
 substitué par 1 à 4 groupes, identiques ou différents,  
 avantageusement choisis parmi un atome de chlore, un atome  
 de brome, un atome de fluor ou un atome d'iode ou encore  
 10 parmi un groupe -CF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -S-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -  
 CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -  
 CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -S-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-  
 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -O-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -O-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -O-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -S-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -S-  
 15 C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -S-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -S-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -CO-CH<sub>3</sub>, -CO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CO-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CO-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -  
 CO-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CO-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -CS-CH<sub>3</sub>, -CS-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CS-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CS-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CS-  
 C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CS-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
 -OH, -CH<sub>2</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-COOH, -O-COOH, -S-COOH,  
 -NH-COOH, -NH-CO(CH<sub>3</sub>), -NH-CS(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)-CO-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-  
 20 CS-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> ou -CH<sub>2</sub>-CS-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, et  
 préférentiellement, Tb est un système cyclique non  
 substitué.

De façon avantageuse selon la présente invention, Tc  
 25 représente un groupe choisi parmi :

-O-CO-, -S-CS-, -O-CS-, -S-CO-, -NH-CO-, -NH-CS-, -  
 N(CH<sub>3</sub>)-CO-, -N(CH<sub>3</sub>)-CS-, -CO-NH-, -CS-NH-, -CO-N(CH<sub>3</sub>)-, -CS-  
 N(CH<sub>3</sub>)-, -NH-CO-O-, -NH-CS-S-, -NH-CO-S-, -NH-CS-O-, -  
 N(CH<sub>3</sub>)-CO-O-, -N(CH<sub>3</sub>)-CS-S-, -N(CH<sub>3</sub>)-CO-S-, -N(CH<sub>3</sub>)-CS-O-, -  
 30 O-CO-NH-, -O-CS-NH-, -O-CO-N(CH<sub>3</sub>)-, -O-CS-N(CH<sub>3</sub>)-, -S-CO-NH-  
 , -S-CS-NH-, -S-CO-N(CH<sub>3</sub>)-, -S-CS-N(CH<sub>3</sub>)-, -NH-CO-NH-, -NH-  
 CO-N(CH<sub>3</sub>)- , -NH-CO-NH-, -NH-CS-N(CH<sub>3</sub>)-, -N(CH<sub>3</sub>)-CO-NH-, -  
 N(CH<sub>3</sub>)-CO-N(CH<sub>3</sub>)- , -N(CH<sub>3</sub>)-CO-NH-, -N(CH<sub>3</sub>)-CS-N(CH<sub>3</sub>)-, -CO-  
 pipérazyl-, -CS-pipérazyl-, -NH-S-, -NH-SO-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -



$N(CH_3)-S-$ ,  $-N(CH_3)-SO-$ ,  $-N(CH_3)-SO_2-$ ,  $-O-CO-NH-S-$ ,  $-O-CO-NH-$   
 $SO-$ ,  $-O-CO-NH-SO_2-$ ,  $-O-CO-N(CH_3)-S-$ ,  $-O-CO-N(CH_3)-SO-$ ,  $-O-CO-$   
 $N(CH_3)-SO_2-$ ,  $-O-CS-NH-S-$ ,  $-O-CS-NH-SO-$ ,  $-O-CS-NH-SO_2-$ ,  $-O-CS-$   
 $N(CH_3)-S-$ ,  $-O-CS-N(CH_3)-SO-$ ,  $-O-CS-N(CH_3)-SO_2-$ ,  $-S-CO-NH-S-$ ,  
5  $-S-CO-NH-SO-$ ,  $-S-CO-NH-SO_2-$ ,  $-S-CO-N(CH_3)-S-$ ,  $-S-CO-N(CH_3)-$   
 $SO-$ ,  $-S-CO-N(CH_3)-SO_2-$ ,  $-S-CS-NH-S-$ ,  $-S-CS-NH-SO-$ ,  $-S-CS-NH-$   
 $SO_2-$ ,  $-S-CS-N(CH_3)-S-$ ,  $-S-CS-N(CH_3)-SO-$  ou  $-S-CS-N(CH_3)-SO_2-$ ,  
et préférentiellement, Tc représente un groupe  $-O-CO-$ ,  $-NH-$   
 $SO_2-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-N(CH_3)-CO-$ ,  $-CO-N(CH_3)-$ ,  $-CO-$   
10  $pipérazyl-$ ,  $-O-CO-NH-$ ,  $-O-CO-N(CH_3)-$ ,  $-O-CS-NH-$ ,  $-NH-CO-O-$   
ou  $-NH-CO-NH-$ .

De façon avantageuse, selon la présente invention, Na  
représente un atome de soufre ou un groupe choisi parmi :  
15  $-CS-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-(CH_2)-$ ,  $-(CH_2)-CS-$ ,  $-(CH_2)-O-$ ,  $-$   
 $(CH_2)-S-$ ,  $-(CH_2)-SO-$ ,  $-(CH_2)-SO_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2-CS-$ ,  $-$   
 $(CH_2)_2-O-$ ,  $-(CH_2)_2-S-$ ,  $-(CH_2)_2-SO-$ ,  $-(CH_2)_2-SO_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-$   
 $CH(CH_3)-CS-$ ,  $-CH(CH_3)-O-$ ,  $-CH(CH_3)-S-$ ,  $-CH(CH_3)-SO-$ ,  $-CH(CH_3)-$   
 $SO_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_3-CS-$ ,  $-(CH_2)_3-O-$ ,  $-(CH_2)_3-S-$ ,  $-(CH_2)_3-SO-$   
20  $-, -(CH_2)_3-SO_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-CS-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$   
 $O-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-S-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-SO-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-SO_2-$ ,  $-CH_2-$   
 $CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-CS-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-O-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-S-$ ,  
 $-CH_2-CH(CH_3)-SO-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-SO_2-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_4-CS-$ ,  $-$   
 $(CH_2)_4-O-$ ,  $-(CH_2)_4-S-$ ,  $-(CH_2)_4-SO-$ ,  $-(CH_2)_4-SO_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$   
25  $(CH_2)_2-$ ,  $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-CS-$ ,  $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-O-$ ,  $-CH(CH_3)-$   
 $(CH_2)_2-S-$ ,  $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-SO-$ ,  $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-SO_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-$   
 $CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-CS-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-S-$ ,  $-$   
 $C(CH_3)_2-CH_2-SO-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-SO_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-$   
 $CS-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-O-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-S-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-SO-$ ,  $-CH_2-$   
30  $C(CH_3)_2-SO_2-$ ,  $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ ,  $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-CS-$ ,  $-(CH_2)_2-$   
 $CH(CH_3)-O-$ ,  $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-S-$ ,  $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-SO-$ ,  $-(CH_2)_2-$   
 $CH(CH_3)-SO_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)-CH_2-CS-$ ,  $-CH_2-$   
 $C(CH_3)-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)-CH_2-SO-$ ,  $-CH_2-$   
 $C(CH_3)-CH_2-SO_2-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_5-CS-$ ,  $-(CH_2)_5-O-$ ,  $-(CH_2)_5-S-$ ,

$-(CH_2)_5-SO-$ ,  $-(CH_2)_5-SO_2-$ ,  $-CHCH_3-(CH_2)_3-$ ,  $-CHCH_3-(CH_2)_3-CS-$ ,  $-CHCH_3-(CH_2)_3-O-$ ,  $-CHCH_3-(CH_2)_3-S-$ ,  $-CHCH_3-(CH_2)_3-SO-$ ,  $-CHCH_3-(CH_2)_3-SO_2-$ ,  $-(CH_2)_3-CHCH_3-$ ,  $-(CH_2)_3-CHCH_3-CS-$ ,  $-(CH_2)_3-CHCH_3-O-$ ,  $-(CH_2)_3-CHCH_3-S-$ ,  $-(CH_2)_3-CHCH_3-SO-$ ,  $-(CH_2)_3-CHCH_3-SO_2-$ ,  $-CH_2-$   
5  $CHCH_3-(CH_2)_2-$ ,  $-CH_2-CHCH_3-(CH_2)_2-CS-$ ,  $-CH_2-CHCH_3-(CH_2)_2-O-$ ,  $-CH_2-CHCH_3-(CH_2)_2-S-$ ,  $-CH_2-CHCH_3-(CH_2)_2-SO-$ ,  $-CH_2-CHCH_3-(CH_2)_2-SO_2-$ ,  $-(CH_2)_2-CHCH_3-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-CHCH_3-CH_2-CS-$ ,  $-(CH_2)_2-CHCH_3-CH_2-O-$ ,  $-(CH_2)_2-CHCH_3-CH_2-S-$ ,  $-(CH_2)_2-CHCH_3-CH_2-SO-$ ,  $-(CH_2)_2-CHCH_3-CH_2-SO_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-CS-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-O-$ ,  
10  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-S-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-SO-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-SO_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-CS-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-O-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-S-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-SO-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-SO_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-CS-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-O-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-S-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-SO-$ ,  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_2-SO_2-$ ,  
15  $CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CS-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-SO-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-SO_2-$ ,  $-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-$ ,  $-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-CS-$ ,  $-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-O-$ ,  $-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-S-$ ,  $-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-SO-$ ,  $-(CH_2)_2-C(CH_3)_2-SO_2-$ ,  $-CHCH_3-CHCH_3-CH_2-$ ,  $-CHCH_3-CHCH_3-CH_2-CS-$ ,  $-CHCH_3-CHCH_3-CH_2-O-$ ,  
20  $CHCH_3-CHCH_3-CH_2-S-$ ,  $-CHCH_3-CHCH_3-CH_2-SO-$ ,  $-CHCH_3-CHCH_3-CH_2-SO_2-$ ,  $-CH_2-CHCH_3-CHCH_3-$ ,  $-CH_2-CHCH_3-CHCH_3-CS-$ ,  $-CH_2-CHCH_3-CHCH_3-O-$ ,  $-CH_2-CHCH_3-CHCH_3-S-$ ,  $-CH_2-CHCH_3-CHCH_3-SO-$ ,  $-CH_2-CHCH_3-CHCH_3-SO_2-$ ,  $-CHCH_3-CH_2-CHCH_3-$ ,  $-CHCH_3-CH_2-CHCH_3-CS-$ ,  $-CHCH_3-CH_2-CHCH_3-O-$ ,  $-CHCH_3-CH_2-CHCH_3-S-$ ,  $-CHCH_3-CH_2-CHCH_3-SO-$ ,  $-CHCH_3-CH_2-CHCH_3-SO_2-$ ,  
25  $-(CH_2)_6-$ ,  $-(CH_2)_6-CS-$ ,  $-(CH_2)_6-O-$ ,  $-(CH_2)_6-S-$ ,  $-(CH_2)_6-SO-$ ,  $-(CH_2)_6-SO_2-$ ,  $-CHCH_3-(CH_2)_4-$ ,  $-CHCH_3-(CH_2)_4-CS-$ ,  $-CHCH_3-(CH_2)_4-O-$ ,  $-CHCH_3-(CH_2)_4-S-$ ,  $-CHCH_3-(CH_2)_4-SO-$ ,  $-CHCH_3-(CH_2)_4-SO_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)-(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)-(CH_2)_3-CS-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)-(CH_2)_3-O-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)-(CH_2)_3-S-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)-(CH_2)_3-SO-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)-(CH_2)_3-SO_2-$ ,  
30  $SO_2-$ ,  $-(CH_2)_2-C(CH_3)-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2-C(CH_3)-(CH_2)_2-CS-$ ,  $-(CH_2)_2-C(CH_3)-(CH_2)_2-O-$ ,  $-(CH_2)_2-C(CH_3)-(CH_2)_2-S-$ ,  $-(CH_2)_2-C(CH_3)-(CH_2)_2-SO-$ ,  $-(CH_2)_2-C(CH_3)-(CH_2)_2-SO_2-$ ,  $-(CH_2)_3-C(CH_3)-(CH_2)-$ ,  $-(CH_2)_3-C(CH_3)-(CH_2)-CS-$ ,  $-(CH_2)_3-C(CH_3)-(CH_2)-O-$ ,  $-(CH_2)_3-C(CH_3)-(CH_2)-S-$ ,  $-(CH_2)_3-C(CH_3)-(CH_2)-SO-$ ,  $-(CH_2)_3-C(CH_3)-(CH_2)-SO_2-$

SO<sub>2</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-CS- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-  
C(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-O- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-S- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-  
SO- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)-SO<sub>2</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)-  
CS- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)-O- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)-S- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)-SO- ,  
5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>- , -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- , -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CS- , -  
C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O- , -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S- , -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-SO- , -  
C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CS-  
 , -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- , -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S- , -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO- , -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -  
10 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CS- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-  
CH<sub>2</sub>-S- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- , -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CS- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O- , -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-S- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-SO- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- , -  
CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CS- , -CH(CH<sub>3</sub>)-  
15 CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S- , -CH(CH<sub>3</sub>)-  
CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- , -CH(CH<sub>3</sub>)-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- , -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CS- , -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-  
CH(CH<sub>3</sub>)-O- , -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-S- , -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-  
CH(CH<sub>3</sub>)-SO- , -CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-  
20 CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CS- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-  
CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-O- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-S- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-  
CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-SO- , -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-  
CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CS- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-  
CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-O- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-S- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-  
25 CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-SO- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-  
CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CS- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-  
CH(CH<sub>3</sub>)-O- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-S- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-  
CH(CH<sub>3</sub>)-SO- , -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-  
CH(CH<sub>3</sub>)- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CS- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-  
30 O- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-S- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-SO- , -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>- , -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- , -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-  
CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CS- , -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-O- , -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-  
S- , -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-SO- , -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- , -  
C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- , -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CS- , -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

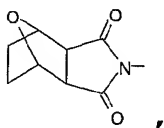
CH(CH<sub>3</sub>)-O-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-S-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-SO-,  
-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-  
C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CS-, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
S-, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO-, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-  
5 C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CS-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-  
CH(CH<sub>3</sub>)-O-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-S-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-SO-,  
-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-  
C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CS-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-S-, -  
CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-SO-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-  
10 CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CS-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-  
C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-SO-, -  
CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-  
CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CS-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-O-, -CH(CH<sub>3</sub>)-  
CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-S-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-SO-, -CH(CH<sub>3</sub>)-  
15 CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CS-, -  
C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-S-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-SO-, -  
C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CS-,  
-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-O-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-S-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-  
SO-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-  
20 CH<sub>2</sub>-CS-, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-S-, -  
C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-SO-, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-,  
-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CS-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-O-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-  
S-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-  
C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CS-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-O-, -CH<sub>2</sub>-  
25 C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-S-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-, -  
CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CS-, -CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-, -CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-S-, -CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-SO-,  
-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-  
CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-CS-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-O-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-S-,  
30 -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-SO-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-, -  
CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-CS-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-,  
-CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-S-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-SO-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-  
SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CS-, -CH<sub>2</sub>-  
CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-O-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-S-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-SO-, -

$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-O-}$ ,  $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-S-}$  ou  $\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-}$ , et préférentiellement, Na représente un groupe  $\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-(CH}_2)_2\text{-}$ ,  $\text{-(CH}_2)_3\text{-}$ ,  $\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-O-}$  ou  $\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-}$ .

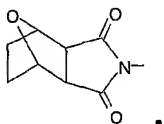
5

De façon avantageuse selon la présente invention, Nb représente un atome de chlore, un atome de fluor, un atome de brome, un atome d'iode ou un groupe choisi parmi:

$\text{-CF}_3$ ,  $\text{-CF}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{-CHF}_2$ ,  $\text{-CH}_2\text{F}$ ,  $\text{-CH}_3$ ,  $\text{-C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{-C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{-C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{-C}_5\text{H}_{11}$ ,  $\text{-C}_6\text{H}_{13}$ ,  $\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{-C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{-(CH}_2)_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{-O-C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{-S-C}(\text{CH}_3)_3$ , -pyrrole(-), -thienyl(-), -furyl(-), -thiazole(-), -oxazole(-), -isoxazole(-), -cyclohexyl(-), -phényl(-), -pyridyl(-), -adamantyl, -naphthyl(-), -benzothiadiazole(-), -benzodioxole(-), -benzodioxane(-), -benzodioxine(-), -fluorodioxine(-), -fluorobenzodioxine(-), -indole(-), -indazole(-), -indenyl(-), -fluorenone(-), -fluorenyl(-) ou



et préférentiellement, Nb représente un groupe  $\text{-C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{-CH}_3$ ,  $\text{-C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{-O-C}(\text{CH}_3)_3$ , -furyl(-), -thienyl(-), -isoxazole(-), -cyclohexyl(-), -phényl(-), -pyridyl(-), -adamantyl, -naphthyl(-), -benzothiadiazole(-), -benzodioxole(-), -benzodioxane(-), -benzodioxine(-), -fluorodioxine(-), -fluorobenzodioxine(-), -indole(-), -indazole(-), -indenyl(-), -fluorenone(-), -fluorenyl(-) ou



Lorsque Nb est un système cyclique, Nb peut être substitué par 1 à 4 groupes, identiques ou différents, avantageusement choisis parmi un atome de chlore, un atome

30

de brome, un atome de fluor ou un atome d'iode ou encore parmi un groupe  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CF}_3$ ,  $-\text{S}-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_3\text{CH}_2$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{O}-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{O}-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ,  $-\text{S}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{S}-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{S}-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{S}-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ,  $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ,  $-\text{CS}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CS}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CS}-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{CS}-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{CS}-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $-\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$ ,  $-\text{O}-\text{COOH}$ ,  $-\text{S}-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{NH}-\text{CS}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CS}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CS}-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ , et préférentiellement, Nb est un système cyclique substitué par 1 à 2 groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome de chlore, un atome de fluor ou un atome d'iode ou encore parmi un groupe  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{S}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ .

20

De façon avantageuse, selon la présente invention, Ra représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe choisi parmi :

,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CS}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$  ou  $-\text{NH}-$ , et préférentiellement, Ra représente un atome d'oxygène, un groupe  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ .

De façon avantageuse, selon la présente invention, Rb représente un groupe choisi parmi :

$-\text{furyl}$ ,  $-\text{thienyl}$ ,  $-\text{phényl}$ ,  $-\text{pyridyl}$ ,  $-\text{cyclopropyl}$ ,  $-\text{cyclobutyl}$ ,  $-\text{cyclopentyl}$ ,  $-\text{cyclohexyl}$ ,  $-\text{cycloheptyl}$ ,  $-\text{cyclooctyl}$ ,  $-\text{benzothiazole}$ ,  $-\text{benzothienyl}$ ,  $-\text{benzoxazole}$ ,  $-\text{benzofuryl}$ ,  $-\text{pyridyl}$ ,  $-\text{thiophène}$ ,  $-\text{furane}$ ,  $-\text{imidazole}$ ,  $-\text{oxazole}$ ,  $-\text{indole}$ ,  $-\text{benzofurane}$ ,  $-\text{phényl}$ ,  $-\text{pyrrole}$ ,  $-\text{}$

pyrazole, -pyrazolinone, -oxazole, -thiazole, -imidazole, -thiadiazole ou -triazole, et préférentiellement, Rb représente un groupe -thienyl, -cyclopentyl, -cyclohexyl, -phényl, -pyrazolinone, -benzothiazole, -benzothienyl, -  
5 benzoxazole, -benzofuryl ou -thiazole.

Lorsque Rb est un système cyclique, Rb peut être substitué par 1 à 7 groupes, identiques ou différents, avantageusement choisis parmi un atome de chlore, un atome de brome, un atome de fluor ou un atome d'iode ou encore  
10 parmi un groupe  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CF}_3$ ,  $-\text{S}-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_3\text{CH}_2$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{O}-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{O}-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ,  $-\text{S}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{S}-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{S}-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{S}-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ,  $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ,  $-\text{CS}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CS}-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{CS}-\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{CS}-\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{CS}-\text{C}_5\text{H}_{11}$ ,  $-\text{CS}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$ ,  $-\text{O}-\text{COOH}$ ,  $-\text{S}-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{NH}-\text{CS}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CS}-\text{CH}_3$ ,  
15  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CS}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ , et préférentiellement, Rb est un système cyclique substitué par 1 à 2 groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome de chlore ou un atome de fluor ou encore parmi un groupe  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$  ou  $-\text{CN}$ .

25

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) ci-dessous dans lesquels :

- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb  
30 représente un groupe -phényl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 1)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -

CH<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 2)

- 5       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -O-CH<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 3)
- 10      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 4)
- 15      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 5)
- 20      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 6)
- 25      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 7)
- 30      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 8)
- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb



représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 9)

- 5        - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 10)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 11)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 12)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de fluor (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 13)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-O-CH_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 14)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 15)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-SO_2-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 16)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na absent, Nb représente un groupe 1-naphtyl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 17)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de fluor (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 18)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 19)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CO-CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 20)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na représente un groupe  $-CH_2-$ , Nb représente un groupe -phényl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 21)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 22)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 23)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 24)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 25)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-C_2H_5$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 26)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl (en position para) (exemple 27)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 28)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na représente un groupe  $-CH(CH_3)-$ , Nb représente un groupe -phényl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 29)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-S-CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 30)  
5
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -cyclohexyl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 31)
- 10 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na représente un groupe  $-CH_2-$ , Nb représente un groupe -1,3-benzodioxole, Ra est absent et Rb est absent (exemple 32)
- 15 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 33)
- 20 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 34)
- 25 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 35)
- 30 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de fluor (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 36)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 37)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 38)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-S-CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 39)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 40)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 41)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-C_2H_5$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 42)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb

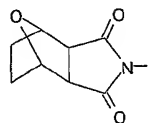
représente un groupe -phényl (en position para)  
(exemple 43)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un atome de  
chlore (en position 4) et par un groupe  $-CH_3$  (en  
position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple  
44)
- 10      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes  
de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est  
absent (exemple 45)
- 15      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes  
de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est  
absent (exemple 46)
- 20      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un atome de  
fluor (en position 4), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 47)
- 25      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
 $CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 48)
- 30      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
 $CH_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 49)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 50)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-O-C_4H_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 51)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CN$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 52)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe  $-CH_2-$  (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 53)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 54)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-C_4H_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 55)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb

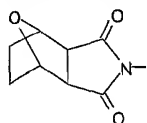
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -O-CH<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 56)

- 5 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb représente un groupe -O-CO-NH-phényl-O(en position para)-phényl-, Tc représente un groupe -NH-CO-O- (en position para), Na représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Nb représente un groupe



, Ra est absent et Rb est absent (exemple 57)

- 10 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb représente un groupe -O-CO-NH-phényl-, Tc représente un groupe -NH-CO-O-, Na représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Nb représente



un groupe , Ra est absent et Rb est absent (exemple 58)

- 15 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 59)

- 20 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 60)

- 25 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 61)

- 30 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb



représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 62)

- 5       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome  
d'oxygène et Rb représente un groupe -phényl (en  
position para) (exemple 63)
- 10       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 64)
- 15       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
S-CH<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 65)
- 20       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
CF<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 66)
- 25       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 67)
- 30       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb  
représente un groupe -phényl (en position para)  
(exemple 68)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 69)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-O-CH_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 70)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe  $-CH_2-$  (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 71)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 72)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et un groupe  $-CH_3$  (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 73)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de fluor (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 74)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -

CH<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 75)

- 5       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 76)
- 10       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 77)
- 15       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CN (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 78)
- 20       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 79)
- 25       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -O-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 80)
- 30       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb est absent (exemple 81)
- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe

-O-CH<sub>2</sub>- (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 82)

5 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -2-fluorenyl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 83)

10 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -isoxazole- substitué par un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl (en position ortho) (exemple 84)

15 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -1,4-benzodioxane, Ra est absent et Rb est absent (exemple 85)

20 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -O-CH<sub>3</sub> (en position 4), Ra représente un atome d'oxygène (en position méta) et Rb représente un groupe -cyclopentyl (exemple 86)

25 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -4-pyridyl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 87)

30 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Nb représente un groupe -2-thienyl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 88)

- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -isoxazole- substitué par deux

groupes  $-\text{CH}_3$  (en position 4 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 89)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-2\text{-benzothiazole-}$  substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 5) (en position para) (exemple 90)
- 10      - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-2\text{-thienyl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 91)
- 15      - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position méta) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (en position méta du groupe Nb) (exemple 92)
- 20      - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-6-(2,2,4,4\text{-tetrafluorobenzo}(1,3)\text{dioxine})$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 93)
- 25      - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{adamantyl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 94)
- 30      - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-8\text{-benzo}(1,3)\text{dioxine-}$  substitué par un atome de fluor (en position 6), Ra est absent et Rb est absent (exemple 95)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-$

$C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 96)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 2) et un groupe  $-C_4H_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 97)
- 10      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-O-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 98)
- 15      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-N(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 99)
- 20      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-5-(2,1,3-benzothiadiazole)$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 100)
- 25      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 101)
- 30      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-3-furyl-$  substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 5) et un groupe  $-CF_3$  (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 102)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb

représente un groupe -cyclohexyl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 103)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe  $-C(CH_3)_3$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 104)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 105)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 106)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 107)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 108)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 109)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb

représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 110)

- 5        - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 111)
- 10       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 112)
- 15       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 113)
- 20       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 114)
- 25       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 115)
- 30       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 116)



- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe  $-CH_2-$  (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 117)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -2-benzothiazole- (en position para) substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 5) (exemple 118)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome d'iode (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 119)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-O-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 120)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 121)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 2) et par un groupe  $-C_4H_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 122)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-6-(2,2,4,4-$

tetrafluorobenzo(1,3)dioxine), Ra est absent et Rb est absent (exemple 123)

5 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-3\text{-pyridyl-}$  substitué par un atome de chlore (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 124)

10 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 125)

15 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-4\text{-pyridyl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 126)

20 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-3\text{-pyridyl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 127)

25 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-5\text{-pyridyl-}$  substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 128)

30 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-2\text{-thienyl-}$  (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 5) (exemple 129)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb

représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -2-thienyl (en position para) (exemple 130)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4) (exemple 131)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4)
- 15       (exemple 132)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para)
- 20       substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 133)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_6-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome
- 25       d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 134)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_6-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes
- 30       de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 135)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_6-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -

CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 136)

- 5       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 137)
- 10      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 138)
- 15      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe -CH<sub>2</sub>- (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 139)
- 20      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par groupe -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 140)
- 25      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 141)
- 30      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -2-benzothiazole- (en position

para) substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 5)  
(exemple 142)

- 5     - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_7-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 143)
- 10    - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_7-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes  
de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est  
absent (exemple 144)
- 15    - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_8-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 145)
- 20    - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_8-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome  
d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  
-phényl (exemple 146)
- 25    - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_8-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes  
de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est  
absent (exemple 147)
- 30    - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_8-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un atome de  
chlore (en position 4) et un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position  
3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 148)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_{12}-$ , Tb est absent, Tc  
représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb

- représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 149)
- 5        - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome  
d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  
-phényl (exemple 150)
- 10       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes  
de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est  
absent (exemple 151)
- 15       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un  
groupe -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-,  
Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-  
substitué par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est  
absent et Rb est absent (exemple 152)
- 20       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un  
groupe -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-,  
Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra  
représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb  
représente un groupe -phényl (exemple 153)
- 25       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un  
groupe -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-,  
Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-  
substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et  
3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 154)
- 30       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un  
groupe -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-,  
Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-  
substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est  
absent et Rb est absent (exemple 155)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 156)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 157)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 158)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe  $-C_2H_5$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 159)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 160)
- Ta représente un groupe  $-CH(CH_2\text{-phényl-OH(en position para)})-$ , Tb représente un groupe  $-CH_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 161)
- Ta représente un groupe  $-CH(CH_2\text{-phényl(para)-O-CO-NH-phényl(para)-O-phényl})-$ , Tb représente un groupe  $-CH_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb

représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 162)

- 5       - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-OH(en position para))- , Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>- , Tc représente un groupe -O-CO-NH- , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 163)
- 10       - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>-phényl(para)-O-CO-NH-phényl-NO<sub>2</sub>)- , Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>- , Tc représente un groupe -O-CO-NH- , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 164)
- 15       - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-OH(en position para))- , Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>- , Tc représente un groupe -O-CO-NH- , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 165)
- 20       - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>OH)-CH<sub>2</sub>- , Tb représente un groupe -phényl- , Tc représente un groupe -O-CO-NH- , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 166)
- 25       - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>-phényl)- , Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>- , Tc représente un groupe -O-CO-NH- , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 167)
- 30       - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-Cl(en position para))- , Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>- , Tc représente



un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 168)

- 5        - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>-3-indole)-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 169)
- 10       - Ta représente un groupe -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 170)
- 15       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 171)
- 20       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 172)
- 25       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -2-benzothiazole- (en position para) substitué par un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 5) (exemple 173)
- 30       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente

- un groupe  $-\text{CH}_2-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 174)
- 5 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome d'iode (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 175)
- 10 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 176)
- 15 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4) (exemple 177)
- 20 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un groupe  $-\text{CO}-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 178)
- 25 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un groupe  $-\text{SO}_2\text{NH}-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{2-thiazole}$  (exemple 179)
- 30 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-benzothiazole}$  (en position para) (exemple 180)

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-benzoxazole}$  (en position para) (exemple 181)  
5
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position para), Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-benzothiazole}$  (en position para) (exemple 182)  
10
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-benzoxazole}-$  (en position para) substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 6) (exemple 183)  
15
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 184)  
20
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-thienyl}-$  (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 5) (exemple 185)  
25
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-thienyl}$  (en position para) (exemple 186)  
30
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est

absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -2-benzothienyl (en position para) (exemple 187)

- 5 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -3-benzothienyl (en position para) (exemple 188)
- 10 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -2-benzofuryl (en position para) (exemple 189)
- 15 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4) (exemple 190)
- 20 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4) (exemple 191)
- 25 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 192)
- 30 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent

et Rb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4) (exemple 193)

- 5       - Ta représente un groupe -CH(phényl)-, Tb représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 194)
- 10      - Ta représente un groupe -CH(CO-O-CH<sub>3</sub>)-, Tb représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 195)
- 15      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 196)
- 20      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-CH<sub>2</sub>(en position para)-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 197)
- 25      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-CH<sub>2</sub>(en position para)-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -2-benzothiazole- (en position para) substitué par un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 6) (exemple 198)
- 30      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-CH<sub>2</sub>(en position para)-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe -CH<sub>2</sub>- (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 199)

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position para)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome d'iode (en position 4),  
5 Ra est absent et Rb est absent (exemple 200)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position para)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-thienyl}-$  (en position para) substitué par un atome de  
10 chlore (en position 5) (exemple 201)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position méta)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position  
15 para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 202)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position méta)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en  
20 position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 203)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position méta)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position  
25 4) et par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 204)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position ortho)-, Tc représente un  
30 groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 205)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$  (en position ortho)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 206)
- 10       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$  (en position ortho)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 207)
- 15       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$  (en position ortho)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 208)
- 20       - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{cyclohexyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 209)
- 25       - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{cyclohexyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 210)
- 30       - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{cyclohexyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position ortho), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 211)

- Ta est absent, Tb représente un groupe -cyclohexyl-, Tc représente un groupe -O-CO-NH- (en position ortho), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 212)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-CO-NH-, Tb représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 213)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-CO-NH-, Tb représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 214)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-CO-NH-, Tb représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 215)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-CO-NH-, Tb représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 216)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-CO-NH-, Tb représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 217)
- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-N(CH<sub>3</sub>)-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de



chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 218)

5 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CS-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 219)

10 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CS-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 220)

15 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CS-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 221)

20 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CS-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 222)

25 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CS-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 223)

30 - Ta représente un groupe  $-CH(CO-O-CH_3)-$ , Tb représente un groupe  $-CH_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 224)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3)-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 225)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 226)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 227)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{C}_2\text{H}_5$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 228)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ , Na représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 229)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 230)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 231)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na représente un groupe  $-\text{SO}_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$

substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 232)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 233)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-3\text{-indazole}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 234)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-$ , Na représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 235)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-$ , Na représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (en position para) (exemple 236)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (exemple 237)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-3\text{-indazole}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 238)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-$ , Na représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 239)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-SO_2-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-O-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 240)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-SO_2-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-C_3H_7$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 241)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-SO_2-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 242)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-CO-$ , Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 243)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 244)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 245)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-CO-NH-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-CH_3$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 246)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un groupe  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  (en position méta) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 247)
- 10       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 248)
- 15       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position ortho), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 249)
- 20       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{CH}_3$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 250)
- 25       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 251)
- 30       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{cyclopropyl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 252)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{pipérazyl}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 253)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (en position ortho) substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 254)

$\text{CH}_2-$ , Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 254)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 255)
- 10      - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 256)
- 15      - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 257)
- 20      - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-\text{NH}-$ , Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{CH}_3$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 258)
- 25      - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 5) et par un groupe  $-\text{O}-\text{CH}_3$  (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 259)
- 30      - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux groupes  $-\text{CH}_3$  (en position 2 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 260)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-O-CH_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 261)
- 10      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position méta) et Rb représente un groupe  $-phényl$  (exemple 262)
- 15      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-N(CH_3)-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-O-CH_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 263)
- 20      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-pipérazyl-$ , Na représente un groupe  $-SO_2-$  (en position para), Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 264)
- 25      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na représente un groupe  $-CH_2-$ , Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-O-CH_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 265)
- 30      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-pipérazyl-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  (en position para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 266)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe -

CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 267)

- 5       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 268) ;
- 10       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 269)
- 15       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 270)
- 20       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 271)
- 25       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 6) et un groupe -O-CH<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 272)
- 30       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux groupes -CH<sub>3</sub> (en position 2 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 273)
- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb



représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -O-CH<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 274)

- 5       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position méta) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 275)
- 10      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 276)
- 15      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 277)
- 20      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 278)
- 25      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 279)
- 30      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -S-CH<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 280)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 281)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-CF_3$  (en Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-phényl$  (exemple 283)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 284)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 285)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-phényl$  (exemple 286)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 287)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-S-CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 288)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 289)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 290)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 291)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-pipérazyl-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  (en position para) substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 2) et par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 292)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 293)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe

- C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 294)
- 5     - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3) et par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 295)
- 10    - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl (en position para) (exemple 296)
- 15    - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3) et par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 297)
- 20    - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 298)
- 25    - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -O-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 299)
- 30    - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CO-NH-CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 300)

- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 301)
- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 302)
- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 303)
- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-pipérazyl- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 304)
- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl (en position para) (exemple 305)
- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(en position para)-, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 306)
- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(en position para)-, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-

substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 307)

- 5       - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-(\text{CH}_2)_2$ (en position méta)-, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$ - substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 308)
- 10       - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-(\text{CH}_2)_2$ (en position méta)-, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$ - substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 309)
- 15       - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position méta), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$ - substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 310)
- 20       - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position méta), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$ - substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 311)
- 25       - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position para)-, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$ - substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 312)
- 30       - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position para)-, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$ - substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 313)
- Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-(\text{CH}_2)_3$ (en position para)-, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-$

NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 314)

- 5       - Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(en position para)-, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 315)
- 10      - Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-CH<sub>2</sub>(en position méta)-, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 316)
- 15      - Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-CH<sub>2</sub>(en position méta)-, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 317)
- 20      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 318)
- 25      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 319)
- 30      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 320)

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 321)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-\text{NO}_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 322)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 323)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 324)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{COOH}$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 325)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{pipérazyl}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (en position para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 326)



- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-benzothiazole}-$  (en position para) substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 6) (exemple 327)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{O}-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 328)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{C}_4\text{H}_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 329)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{cyclohexyl}$  (en position para) (exemple 330)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 331)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un groupe  $-\text{CO}-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 332)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ ,

Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4) (exemple 333)

- 5       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3) (exemple 334)
- 10       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe -CH<sub>2</sub>- (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- (exemple 335)
- 15       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe -CO- (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 336)
- 20       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 337)
- 25       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 338)
- 30

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4) (exemple 339)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 5) (exemple 340)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 2), Ra représente un atome d'oxygène (en position 4) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 341)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{4-pyridyl}-$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 342)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 343)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$

substitué par un atome de chlore (en position 4)  
(exemple 344)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3) (exemple 345)
- 10      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de fluor (en position 4)  
15               (exemple 346)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  
20                $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4) (exemple 347)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  
25                $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4) (exemple  
30               348)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en

position para) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 349)

5        - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe -O-CH<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 10        350)

      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en 15        position para) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe -CN (en position 4) (exemple 351)

      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en 20        position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 6) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 352)

25        - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -fluoren-3-one, Ra est absent et Rb est absent (exemple 353)

      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe 30        -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe -CO- (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 354)

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-2\text{-pyridyl-}$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH-}$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-3\text{-pyridyl-}$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 355)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl-}$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH-}$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 356)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{cyclohexyl-}$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH-}$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 357)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-phényl-OH(en position para)})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH-}$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 358)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-phényl-OH(en position para)})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-pipérazyl-}$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  (en position para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 359)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-phényl-OH(en position para)})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH-}$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 360)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-phényl-OH}(\text{en position para}))-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH-}$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un groupe  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 361)
- 10       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-phényl})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH-}$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 362)
- 15       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-phényl})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH-}$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 363)
- 20       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-phényl})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH-}$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 364)
- 25       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-phényl})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH-}$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3) et par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 365)
- 30       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-indole})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH-}$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 366)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-indole})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH-}$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$ , Ra représente un

groupe  $-O-CH_2-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-phényl$  (exemple 367)

- 5       - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2-indole)-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 368)
- 10      - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2-indole)-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-C_4H_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 369)
- 15      - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2-indole)-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-pipérazyl-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  (en position para) substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 370)
- 20      - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2-indole)-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 371)
- 25      - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2-(N-méthyl indole))-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 372)
- 30      - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2-4,5-imidazole)-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 373)
- Ta représente un groupe  $-CH(CH_2-4,5-imidazole)-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent,



- Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3) et par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 374)
- 5        - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>3</sub>)-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 375)
- 10       - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 376)
- 15       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -NH-CO-, Na est absent, Nb représente un groupe -cyclopropyl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl (exemple 377)
- 20       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -NH-CO-, Na est absent, Nb représente un groupe -3-indazole, Ra est absent et Rb est absent (exemple 378)
- 25       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -NH-CO-, Na représente un groupe -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 379)
- 30       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -NH-CO-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -OH (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 380)
- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -NH-CO-, Na est absent, Nb

représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 381)

5 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na représente un groupe  $-CH_2-$ , Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-NH_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 382)

10 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-NH_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 383)

15 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -2-fluorenone, Ra est absent et Rb est absent (exemple 384)

20 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -2-indenyl- substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 385)

25 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -N-2-pyrazoline-5-one (en position para) substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 3) (exemple 386)

30 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe  $-CH_2-$  (en position ortho) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 387)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-O-CH_3$  (en position 4) et par un atome de chlore (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 388)
- 10      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-2-pyridyl-$  substitué par un groupe  $-C_4H_9$  (en position 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 389)
- 15      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-2-furyl-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-phényl-$  ( en position 4) substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 390)
- 20      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na représente un groupe  $-CH_2-O-$ , Nb représente un groupe  $-2-naphtyl$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 391)
- 25      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra représente un groupe  $-CO-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-phényl$  (exemple 392)
- 30      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-2-indole-$  substitué par un groupe  $-OH$  (en position 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 393)
- Ta représente un groupe  $-CH(COOH)-CH_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na représente un

groupe  $-\text{CH}_2-$ , Nb représente un groupe  $-2\text{-furyl-}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 394)

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{cyclopropyl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 395)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 396)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 397)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un atome de chlore (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 398)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3) et un groupe  $-\text{NO}_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 399)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl-}$  substitué par un atome de chlore (en position 2) et par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 400)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-pipérazyl-}$ , Na est absent,

Nb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un atome de fluor (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 401)

- 5       - Ta représente un groupe -CH(COOH)-CH<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Nb représente un groupe -3-indole, Ra est absent et Rb est absent (exemple 402)
- 10       - Ta représente un groupe -CH(COOH)-CH<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -5-indazole, Ra est absent et Rb est absent (exemple 403)
- 15       - Ta représente un groupe -CH(COOH)-CH<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 404)
- 20       - Ta représente un groupe -CH(COOH)-CH<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-pipérazyl-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un groupe -CO-CH<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 405)
- 25       - Ta représente un groupe -CH(COOH)-CH<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-pipérazyl-, Na est absent, Nb représente un groupe -2-pyridyl (en position para), Ra est absent et Rb est absent (exemple 406)
- 30       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -NH-CO-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 407)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -NH-CO-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- (en position

- para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 408)
- 5 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (sel de chlorhydrate) (exemple 409)
- 10 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de
- 15 chlore (en position 4) (sel de chlorhydrate) (exemple 410)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra
- 20 représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (sel de mésylate) (exemple 411)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en
- 25 position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{5-pyridyl}-$ , Ra représente un atome de soufre (en position 2) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 412).
- 30 - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe -

phényl- (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 413).

- 5       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -6-pyridazyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 3) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 414).
- 10       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -6-pyridazyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 3) et Rb représente un groupe -phényl-
- 15       substitué par un atome de chlore (en position 4) (sel de chlorhydrate) (exemple 415).
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe
- 20       -phényl-, Ra représente un groupe -CO- (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de fluor (en position 4) (exemple 416).
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe
- 25       -5-pyridyl-, Ra représente un groupe -O-CH<sub>2</sub>- (en position 2) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 417).
- 30       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl N-oxyde-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -phényl-

substitué par un atome de chlore (en position 4)  
(exemple 418).

- 5       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe  
          -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en  
          position para), Na est absent, Nb représente un groupe  
          -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en  
          position 2) et Rb représente un groupe -3-pyridyl-  
          substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 6) (exemple  
          419).
- 10       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe  
          -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en  
          position para), Na est absent, Nb représente un groupe  
          -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en  
          position 2) et Rb représente un groupe -3-pyridyl-  
15       substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 6) (sel de  
          chlorydrate) (exemple 420).
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un  
          groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est  
          absent, Nb représente un groupe -3-pyridazyl-, Ra est  
20       absent et Rb représente un groupe -phényl- substitué  
          par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 421).
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe  
          -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en  
          position para), Na est absent, Nb représente un groupe  
25       -3-pyridazyl-, Ra représente un groupe -CO- (en  
          position 6) et Rb représente un groupe -phényl-  
          substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (exemple  
          422).
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe  
30       -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en  
          position para), Na est absent, Nb représente un groupe  
          -3-pyridazyl-, Ra représente un groupe -CO- (en  
          position 6) et Rb représente un groupe -phényl-



substitué par un groupe  $\text{CF}_3$  (en position 4) (sel de chlorhydrate) (exemple 423).

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{5-pyridyl}-$ , Ra représente un groupe  $-\text{O-CH}_2-$  (en position 2) et Rb représente un groupe  $-\text{cyclopropane}$  (exemple 424).
- 10       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{5-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe  $-\text{3-pyrazyl}$  substitué par un méthyle (en position 1) et par un  
15       groupe  $\text{CF}_3$  (en position 5) (exemple 425).
- 20       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{5-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe  $-\text{3-pyrazyl}$  substitué par un méthyle (en position 2) et par un  
25       groupe  $\text{CF}_3$  (en position 5) (exemple 426).
- 30       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridazyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position 6) et Rb représente un groupe phényl substitué par un groupe  $\text{CF}_3$  (en position 4) (exemple 427).
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un  
      groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O-CO-NH}-$ , Na est  
      absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra est  
      absent et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué  
      par un groupe  $\text{CF}_3$  (en position 4) (exemple 428).

- 5       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (sel de chlorhydrate) (exemple 429).
- 10       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl N-oxyde-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 430).
- 15       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -3-pyridyl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 6) (exemple 431).
- 20       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -3-pyridyl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 6) (sel de chlorhydrate) (exemple 432).
- 25       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -3-pyrazyl substitué par un méthyle (en position 2) et par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 5) (exemple 433).
- 30

- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -3-pyrazyl substitué par un méthyle (en position 2) et par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 5) (exemple 434).
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -3-pyrazyl substitué par un méthyle (en position 2) et par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 5) (sel de chlorhydrate) (exemple 435).
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -2-pyridyl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 436).
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -2-pyridyl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (sel de chlorhydrate) (exemple 437).
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -6-pyridazyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 3) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 438).
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position

para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyrimidyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 439).

5 - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl- substitué par un méthyle en position 5, Ra est absent et Rb  
10 représente un groupe -phényl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 440).

Un premier groupe préféré de composés de formule (I) selon la présente invention est celui dans lequel Tc représente un groupe de formule -R<sub>3</sub>-CR<sub>3</sub>-, -NR<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>3</sub>- ou -  
15 R<sub>3</sub>-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>- dans lesquelles R<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène ou de soufre et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe -CH<sub>3</sub>.

Un premier sous-groupe préféré de composés selon l'invention est celui dans lequel Ta est absent, Tb  
20 représente un groupe -phényl- ou -cyclohexyl- éventuellement substitué et Tc représente un groupe de formule -R<sub>3</sub>-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>- dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que précédemment.

Selon la présente invention, le système cyclique Tb est  
25 préférentiellement non substitué.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 209, 210, 211, 212

Un second sous-groupe préféré de composés selon  
30 l'invention est celui dans lequel :

Ta représente un groupe de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- où n est un nombre entier compris entre 1 et 12 ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-NH- où m est un nombre entier compris entre 1 et 3,

Tb est absent ou représente un groupe de formule -R3-CR3-NR4-phényl-R5-, dans laquelle R3 et R4 ont la même signification que précédemment et R5 est absent ou s'il est présent représente un groupe -O-phényl ou -S-phényl ou encore Tb représente un groupe de formule -R6-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, dans laquelle R6 peut être absent et dans ce cas o est un nombre entier compris entre 1 et 3, ou si R6 est présent il représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe -phényl- et dans ce cas o est un nombre entier compris entre 0 et 3,

Tc représente un groupe de formule -NR4-CR3-R3- ou -R3-CR3-NR4- dans laquelle R3 et R4 ont la même signification que précédemment.

Une première section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- où n est un nombre entier compris entre 1 et 12, Tb est absent et Tc représente un groupe de formule -NR4-CR3-R3- ou -R3-CR3-NR4- dans laquelle R3 et R4 ont la même signification que précédemment.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 226, 227, 228, 229.

Une seconde section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier compris entre 1 et 12, Tb représente un groupe de formule  $-R_6-(CH_2)_o-$ , dans laquelle R6 représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre et o est un nombre entier compris entre 1 et 3 et Tc représente un groupe de formule  $-R_3-CR_3-NR_4-$  dans laquelle R3 et R4 ont la même signification que précédemment.

10 L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160.

Une troisième section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier compris entre 1 et 12 ou  $-(CH_2)_m-CO-NH-$  où m est un nombre entier compris entre 1 et 3, Tb représente un groupe de formule  $-R_6-(CH_2)_o-$ , dans laquelle R6 représente un groupe -phényl- et o est un nombre entier compris entre 1 et 3 et Tc représente un groupe de formule  $-R_3-CR_3-NR_4-$  dans laquelle R3 et R4 ont la même signification que précédemment.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207 et 208.

Une quatrième section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule  $-(CH_2)_n-$  où n est un nombre entier compris entre 1 et 12, Tb représente un groupe de formule  $-R_3-CR_3-NR_4-$  phényl-R5-, dans laquelle R3 et R4 ont la même signification que précédemment et R5 est absent ou s'il est présent représente un groupe -O-phényl ou -S-phényl et Tc représente

un groupe de formule  $\text{-NR}_4\text{-CR}_3\text{-R}_3\text{-}$  dans laquelle  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  ont la même signification que précédemment.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits  
5 précédemment aux exemples 57 et 58.

Un troisième sous-groupe préféré de composés selon l'invention est celui dans lequel  $\text{Ta}$  représente un groupe de formule  $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-CO-NH-}$  où  $m$  est un nombre entier compris  
10 entre 1 et 3,  $\text{Tb}$  un groupe de formule  $\text{-R}_6\text{-(CH}_2\text{)}_o\text{-}$ , dans laquelle  $\text{R}_6$  est absent et  $o$  est un nombre entier compris entre 1 et 3 et  $\text{Tc}$  représente un groupe de formule  $\text{-R}_3\text{-CR}_3\text{-NR}_4\text{-}$  dans laquelle  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  ont la même signification que précédemment.

15 L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 213, 214, 215, 216 et 217.

Un quatrième sous-groupe préféré de composés selon l'invention est celui dans lequel  $\text{Ta}$  représente un groupe -  
20  $\text{C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$  ou  $\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$ ,  $\text{Tb}$  représente un groupe de formule  $\text{-R}_6\text{-(CH}_2\text{)}_o\text{-}$  dans laquelle  $\text{R}_6$  est absent et  $o$  est un nombre entier compris entre 1 et 3 et  $\text{Tc}$  représente un groupe de formule  $\text{-R}_3\text{-CR}_3\text{-NR}_4\text{-}$  dans laquelle  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  ont la même signification que précédemment.

25 L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 421, 422, 428, 429, 436, 437  
30 et 440.

Un cinquième sous-groupe préféré de composés selon l'invention est celui dans lequel :

$\text{Ta}$  représente un groupe de formule  $\text{-CH(R}_1\text{)-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$  où  $p$  est 0 ou 1 et  $\text{R}_1$  représente un groupe choisi parmi :  $\text{-COOH}$ ,

-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO-O-CH<sub>3</sub>, -Pa-phényl-Pb- où Pa peut être absent ou s'il est présent représente un groupe -CH<sub>2</sub>- et Pb peut être absent ou s'il est présent représente un groupe -OH, -CH<sub>3</sub>, un halogène ou un groupe -O-CO-NH-phényl-R<sub>2</sub> où R<sub>2</sub> peut être absent ou s'il est présent représente un groupe -NO<sub>2</sub>, -S-phényl ou -O-phényl, ou encore R<sub>1</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>-imidazole, -CH<sub>2</sub>-indole ou -CH<sub>2</sub>-(N-méthyl indole),

Tb est absent ou représente un groupe de formule -CR<sub>3</sub>-,  
-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, dans lesquelles R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même  
signification que précédemment et q est un nombre entier  
compris entre 0 et 3, ou encore Tb représente un groupe de  
formule -R<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, dans laquelle R<sub>6</sub> peut être absent et  
dans ce cas o est un nombre entier compris entre 1 et 3, ou  
si R<sub>6</sub> est présent il représente un atome d'oxygène, un atome  
de soufre ou un groupe -phényl- et dans ce cas o est un  
nombre entier compris entre 0 et 3, et

Tc représente un groupe de formule -R<sub>3</sub>-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>- dans  
laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que  
précédemment.

Une première section préférée de composés selon  
l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe  
de formule -CH(R<sub>1</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- où p est 0 ou 1 et R<sub>1</sub> représente  
un groupe -CH<sub>2</sub>OH, Tb représente un groupe de formule -R<sub>6</sub>-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>- dans laquelle R<sub>6</sub> représente un groupe -phényl- et o  
est 0, et Tc représente un groupe de formule -R<sub>3</sub>-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-  
dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que  
précédemment.

L'invention envisage tout particulièrement les composés  
correspondant, parmi les composés décrits précédemment, à  
l'exemple 166.

Une seconde section préférée de composés selon  
l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe  
de formule -CH(R<sub>1</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- où p est 0 ou 1 et R<sub>1</sub> représente



un groupe  $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ , Tb représente un groupe de formule  $-\text{R}_6-(\text{CH}_2)_o-$  dans laquelle R6 est absent et o représente un nombre entier compris entre 1 et 3, et Tc représente un groupe de formule  $-\text{R}_3-\text{CR}_3-\text{NR}_4-$  dans laquelle R3 et R4 ont la même signification que précédemment.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les exemples décrits précédemment, aux exemples 195, 224 et 225.

Une troisième section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule  $-\text{CH}(\text{R}_1)-(\text{CH}_2)_p-$  où p est 0 ou 1 et R1 représente un groupe  $-\text{CH}_2$ -indole ou  $-\text{CH}_2$ -(N-méthyl indole), Tb est absent, et Tc représente un groupe de formule  $-\text{R}_3-\text{CR}_3-\text{NR}_4-$  dans laquelle R3 et R4 ont la même signification que précédemment.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les exemples décrits précédemment, à l'exemple 169.

Une quatrième section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule  $-\text{CH}(\text{R}_1)-(\text{CH}_2)_p-$  où p est 0 ou 1 et R1 représente un groupe de formule  $-\text{Pa}$ -phényl-Pb- où Pa peut être absent ou s'il est présent représente un groupe  $-\text{CH}_2-$  et Pb peut être absent ou s'il est présent représente un groupe  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_3$  ou un halogène, Tb représente un groupe de formule  $-\text{R}_6-(\text{CH}_2)_o-$  dans laquelle R6 est absent et o représente un nombre entier compris entre 1 et 3, et Tc représente un groupe de formule  $-\text{R}_3-\text{CR}_3-\text{NR}_4-$  dans laquelle R3 et R4 ont la même signification que précédemment.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 161, 163, 165, 167, 168 et 194.

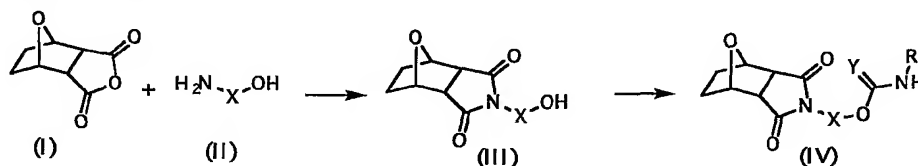
Une cinquième section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe

de formule  $-\text{CH}(\text{R1})-(\text{CH}_2)_p-$  où  $p$  est 0 ou 1 et  $\text{R1}$  représente un groupe de formule  $-\text{Pa-phényl-Pb}-$  où  $\text{Pa}$  est absent ou représente un groupe  $-\text{CH}_2-$  et  $\text{Pb}$  représente un groupe de formule  $-\text{O-CO-NH-phényl-R2}$  où  $\text{R2}$  peut être absent ou s'il est présent représente un groupe  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{S-phényl}$  ou  $-\text{O-phényl}$ ,  $\text{Tb}$  représente un groupe de formule  $-\text{R6}-(\text{CH}_2)_o-$  dans laquelle  $\text{R6}$  est absent et  $o$  représente un nombre entier compris entre 1 et 3, et  $\text{Tc}$  représente un groupe de formule  $-\text{R3-CR3-NR4}-$  dans laquelle  $\text{R3}$  et  $\text{R4}$  ont la même signification que précédemment.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 162 et 164.

Les composés du premier groupe préféré de l'invention tels que précédemment décrits sont des dérivés carbamates préparés suivant les voies de synthèse (a), (b), (c), (d), (e) ou (f) ci-après exposées, selon la nature de la chaîne  $-(\text{Ta})_a-(\text{Tb})_b-\text{Tc}-(\text{Na})_c-(\text{Nb})_d-(\text{Ra})_e-(\text{Rb})_f$  où  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$ ,  $e$  et  $f$ , identiques ou différents, sont 0 ou 1,  $a+b$  est supérieur ou égal à 1, et  $c+d$  est supérieur ou égal à 1. Les procédés de préparation correspondants, connus de l'homme du métier, sont décrits dans l'exemple I de la présente demande.

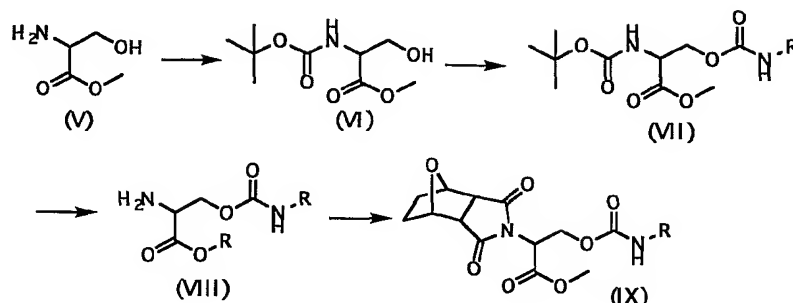
Voie (a) :



Les dérivés carbamates sont obtenus en faisant réagir dans un premier temps l'anhydride (I) avec un aminoalcool (II). L'alcool (III) est alors mis en réaction avec soit un dérivé isocyanate ( $\text{Y}=\text{O}$ ) ou thioisocyanate ( $\text{Y}=\text{S}$ ) ; soit avec une amine en présence d'un agent activant tel le triphosgène ; soit avec un acide carboxylique dans des conditions de Curtius modifiées (Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203). Ces

différentes voies permettent d'obtenir les carbamates de type (IV).

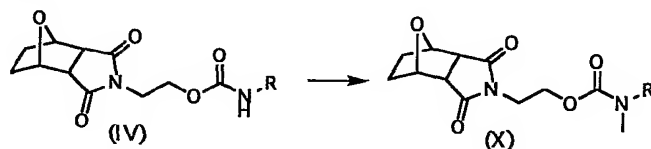
Voie (b) :



5 L' amino alcool (V) est protégé, par exemple par un groupement tert-butyloxycarbonyl. L'alcool (VI) est alors mis en réaction avec un dérivé isocyanate pour former le dérivé carbamate (VII). Ce dernier est partiellement déprotégé en milieu acide, par exemple à l'aide de l'acide

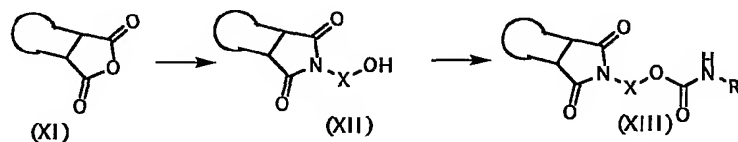
10 trifluoroacétique. L'amine résultante (VIII) est alors mise en réaction avec l'anhydride (I)' pour former les dérivés de type (IX).

Voie (c) :



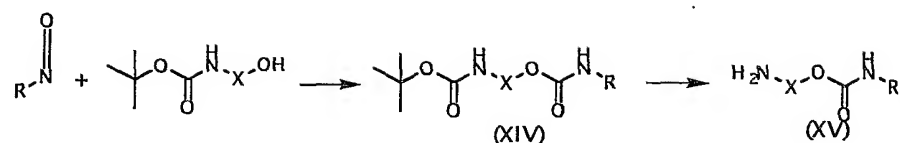
15 Le carbamate (IV) est alkylé, par exemple par l'iodure de méthyle en présence d'une base, par exemple le carbonate de césium, pour former le dérivé carbamique N-méthylé (X).

Voie (d) :



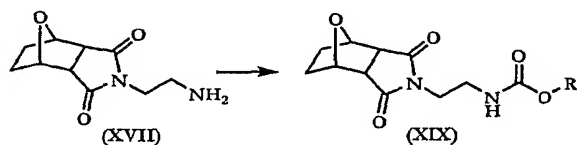
20 Les dérivés carbamiques (XIII) sont obtenus en appliquant la méthode (a) à des anhydrides (XI) via les alcools (XII).

Voie (e) :



Le composé di-carbamate (XIV) (obtenu par réaction entre un aminoalcool protégé et un dérivé isocyanate) est déprotégé en milieu acide, par exemple à l'aide de l'acide trifluoroacétique, pour former l'amine (XV).

Voie (f) :



10

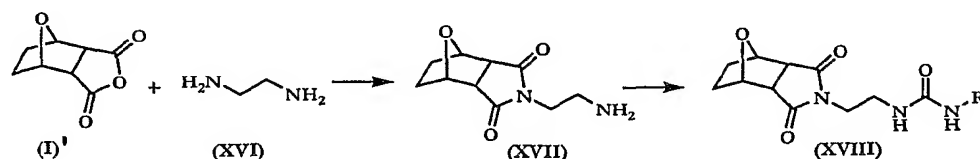
L'amine (XVII) est transformée en dérivé carbamates (XIX) par réaction avec un chloroformiate en présence d'une base, par exemple la triéthylamine. Les dérivés carbamates obtenus comportent des groupements carbamate inversés.

Le remplacement de l'atome d'oxygène par un atome d'azote dans la fonction carbamate (-O-CO-NH-) a conduit à la génération d'un second groupe de composés (dérivés urées) à partir du groupe des dérivés carbamates. Ce second groupe préféré de composés de formule (I) selon la présente invention est celui dans lequel Tc représente un groupe de formule -NR<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>- dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les mêmes significations que précédemment.

L'invention envisage avantageusement les composés de formule (I) dans lesquels Ta représente un groupe de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, où n est un nombre entier compris entre 1 et 12 et Tb est absent.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 230, 231, 232 et 233.

- 5 Les composés dérivés urées sont préparés suivant la voie de synthèse ci-après exposée. Les procédés de préparation correspondants, connus de l'homme du métier, sont décrits dans l'exemple I de la présente demande.



10

L'anhydride (I)' est mis en réaction avec une diamine (XVI) conduisant à l'amine (XVII). Cette dernière est transformée en urée (XVIII) par réaction avec un isocyanate en présence d'une base, par exemple la triéthylamine.

15

Le remplacement de l'atome d'oxygène par un groupe méthylène dans la fonction carbamate (-O-CO-NH-) a conduit à la génération d'un troisième groupe de composés (dérivés amides) à partir du groupe des dérivés carbamates. Ce troisième groupe préféré de composés de formule (I) selon la présente invention est celui dans lequel Tc représente un groupe de formule -NR<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-, -CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-, -CR<sub>3</sub>-pipérazyl- ou -NR<sub>4</sub>-R<sub>7</sub>-, dans lesquelles R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>7</sub> ont les mêmes significations que précédemment.

20

25

Un premier sous-groupe préféré de composés selon l'invention est celui dans lequel :

30 Ta est absent ou représente un groupe de formule - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, où n est un nombre entier compris entre 1 et 12, - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-NH-, où m est un nombre entier compris entre 1 et

3,  $-\text{CH}(\text{R1})-(\text{CH}_2)_p-$  où  $p$  est 0 ou 1 et  $\text{R1}$  représente un groupe choisi parmi :  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Pa-phényl-Pb-}$  où  $\text{Pa}$  peut être absent ou s'il est présent représente un groupe  $-\text{CH}_2-$  et  $\text{Pb}$  peut être absent ou  
5 s'il est présent représente un groupe  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_3$  ou un halogène, ou encore  $\text{R1}$  représente un groupe  $-\text{CH}_2$ -imidazole,  $-\text{CH}_2$ -indole ou  $-\text{CH}_2$ -( $\text{N}$ -méthyl indole),

$\text{Tb}$  est absent ou représente un système monocyclique comprenant de 5 à 6 atomes, identiques ou différents,  
10 choisis parmi le carbone et l'azote, éventuellement substitué, un groupe de formule  $-\text{CR}_3-$ ,  $-\text{CR}_3-\text{NR}_4-(\text{CH}_2)_q-$ , dans lesquelles  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  ont les mêmes significations que précédemment et  $q$  est un nombre entier compris entre 0 et 3, ou encore  $\text{Tb}$  représente un groupe de formule  $-\text{R}_6-(\text{CH}_2)_o-$ ,  
15 dans laquelle  $\text{R}_6$  peut être absent et dans ce cas  $o$  est un nombre entier compris entre 1 et 3, ou si  $\text{R}_6$  est présent il représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe  $-\text{phényl-}$  et dans ce cas  $o$  est un nombre entier compris entre 0 et 3, et

20  $\text{Tc}$  est absent ou représente un groupe de formule  $-\text{NR}_4-\text{CR}_3-$ ,  $-\text{CR}_3-\text{NR}_4-$  ou  $-\text{CR}_3$ -pipérazyl-, dans lesquelles  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  ont les mêmes significations que précédemment.

Une première section préférée de composés selon  
25 l'invention est celle dans laquelle  $\text{Ta}$  représente un groupe de formule  $-(\text{CH}_2)_n-$ , où  $n$  est un nombre entier compris entre 1 et 12,  $\text{Tb}$  est absent et  $\text{Tc}$  représente un groupe de formule  $-\text{CR}_3-\text{NR}_4-$  ou  $-\text{CR}_3$ -pipérazyl-, dans lesquelles  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  ont les mêmes significations que précédemment.

30 L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant parmi les composés décrits précédemment aux exemples 244, 245, 247, 248, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279,

280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298 et 299.

Une seconde section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule  $-(CH_2)_n-$ , où n est un nombre entier compris entre 1 et 12, Tb est absent et Tc représente un groupe de formule  $-NR_4-CR_3-$ , dans laquelle R3 et R4 ont les mêmes significations que précédemment.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392 et 393.

Une troisième section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente  $-CH(R_1)-(CH_2)_p-$  où p est 0 ou 1 et R1 représente un groupe  $-COOH$ , Tb est absent et Tc représente un groupe de formule  $-CR_3-NR_4-$  ou  $-CR_3$ -pipérazyl-, dans lesquelles R3 et R4 ont les mêmes significations que précédemment.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405 et 406.

Une quatrième section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle :

Ta représente un groupe de formule  $-CH(R_1)-(CH_2)_p-$  où p est 0 ou 1 et R1 représente un groupe choisi parmi :  $-CH_3$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-Pa$ -phényl- $-Pb-$  où Pa peut être absent ou s'il est présent représente un groupe  $-CH_2-$  et Pb peut être absent ou s'il est présent représente un groupe  $-OH$ ,  $-CH_3$  ou un halogène, ou encore R1 représente un groupe  $-CH_2$ -imidazole,  $-CH_2$ -indole ou  $-CH_2$ -(N-méthyl indole),

Tb est absent, et

Tc représente un groupe de formule  $-\text{CR}_3-\text{NR}_4-$  ou  $-\text{CR}_3$ -pipérazyl-, dans lesquelles R3 et R4 ont les mêmes significations que précédemment.

5 L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375 et 376.

10

Une cinquième section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta est absent ou représente un groupe de formule  $-(\text{CH}_2)_n-$ , où n est un nombre entier compris entre 1 et 12 ou  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{NH}-$ , où m est un  
15 nombre entier compris entre 1 et 3, Tb représente un système monocyclique comprenant de 5 à 6 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone et l'azote, éventuellement substitué, ou encore Tb représente un groupe de formule  $-\text{R}_6-(\text{CH}_2)_o-$  dans laquelle R6 représente un groupe  
20 -phényl- et o est un nombre entier compris entre 1 et 3 et Tc représente un groupe de formule  $-\text{NR}_4-\text{CR}_3-$ ,  $-\text{CR}_3-\text{NR}_4-$  ou  $-\text{CR}_3$ -pipérazyl-, dans lesquelles R3 et R4 ont les mêmes significations que précédemment.

25 Une première sous-section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule  $-(\text{CH}_2)_n-$ , où n est un nombre entier compris entre 1 et 12, Tb représente un groupe -cyclohexyl- éventuellement substitué, et Tc représente un groupe de formule  $-\text{CR}_3-\text{NR}_4-$ ,  
30 dans laquelle R3 et R4 ont les mêmes significations que précédemment.

Selon la présente invention, le système cyclique Tb est préférentiellement non substitué.



L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, à l'exemple 357.

5 Une seconde sous-section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl- éventuellement substitué, ou encore Tb représente un groupe de formule  $-R6-(CH_2)_o-$  dans laquelle R6 représente un groupe -phényl- et o est un nombre  
10 entier compris entre 1 et 3 et Tc représente un groupe de formule  $-NR4-CR3-$ ,  $-CR3-NR4-$  ou  $-CR3$ -pipérazyl-, dans lesquelles R3 et R4 ont les mêmes significations que précédemment.

Selon la présente invention, le système cyclique Tb est  
15 préférentiellement non substitué.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 301, 302, 303, 304, 305, 306,  
20 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316 et 317.

Une troisième sous-section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule  $-(CH_2)_n-$ , où n est un nombre entier compris entre 1 et 12 ou  $-(CH_2)_m-CO-NH-$ , où m est un nombre entier compris  
25 entre 1 et 3, Tb représente un groupe -phényl- ou -pyridyl- éventuellement substitué et Tc représente un groupe de formule  $-NR4-CR3-$ ,  $-CR3-NR4-$  ou  $-CR3$ -pipérazyl-, dans lesquelles R3 et R4 ont les mêmes significations que précédemment.

30

Une première sous seconde-section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule  $-(CH_2)_n-$ , où n est un nombre entier compris entre 1 et 12, Tb représente un groupe -phényl-

éventuellement substitué et Tc représente un groupe de formule  $-NR_4-CR_3-$ ,  $-CR_3-NR_4-$  ou  $-CR_3$ -pipérazyl-, dans lesquelles R3 et R4 ont les mêmes significations que précédemment.

5 Selon la présente invention, le système cyclique Tb est préférentiellement non substitué.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 318, 319, 320, 321, 322, 323,  
10 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 356, 407, 408, 409, 411, 418, 427, 431, 432, 433, 434, 435, 438 et 439.

Une seconde sous seconde-section préférée de composés  
15 selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule  $-(CH_2)_n-$ , où n est un nombre entier compris entre 1 et 12, Tb représente un groupe -pyridyl-éventuellement substitué et Tc représente un groupe de formule  $-NR_4-CR_3-$ ,  $-CR_3-NR_4-$  ou  $-CR_3$ -pipérazyl-, dans  
20 lesquelles R3 et R4 ont les mêmes significations que précédemment.

Selon la présente invention, le système cyclique Tb est préférentiellement non substitué ou oxydé.

L'invention envisage tout particulièrement les composés  
25 de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 410, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 419, 420, 423, 424, 425, 426 et 430.

30 Une quatrième sous-section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule  $-(CH_2)_m-CO-NH-$ , où m est un nombre entier compris entre 1 et 3, Tb représente un groupe -phényl-éventuellement substitué, et Tc représente un groupe de

formule -NR<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>- ou -CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-, dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les mêmes significations que précédemment.

Selon la présente invention, le système cyclique Tb est préférentiellement non substitué.

5 L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 246, 249, 250, 251 et 258.

10 Une sixième section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, où n est un nombre entier compris entre 1 et 12, Tb représente un groupe de formule -CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les mêmes significations que précédemment et q est un nombre entier compris entre 0 et 3,  
15 et Tc représente un groupe de formule -CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-, dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les mêmes significations que précédemment.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits  
20 précédemment, à l'exemple 300.

Une septième section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ta représente un groupe de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, où n est un nombre entier compris entre  
25 1 et 12, Tb représente un groupe de formule -CR<sub>3</sub>-, dans laquelle R<sub>3</sub> a la même signification que précédemment, et Tc représente un groupe de formule -NR<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-, dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les mêmes significations que précédemment.

L'invention envisage tout particulièrement les composés  
30 de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, à l'exemple 243.

Le remplacement du groupe CO par un groupe SO<sub>2</sub> dans la fonction amide (-CO-NH-) a conduit à la génération d'un

second sous-groupe de composés (dérivés sulfonamides) à partir du groupe des dérivés amides précédemment décrits. Ce second sous-groupe préféré de composés de formule (I) selon la présente invention est celui dans lequel Ta représente un

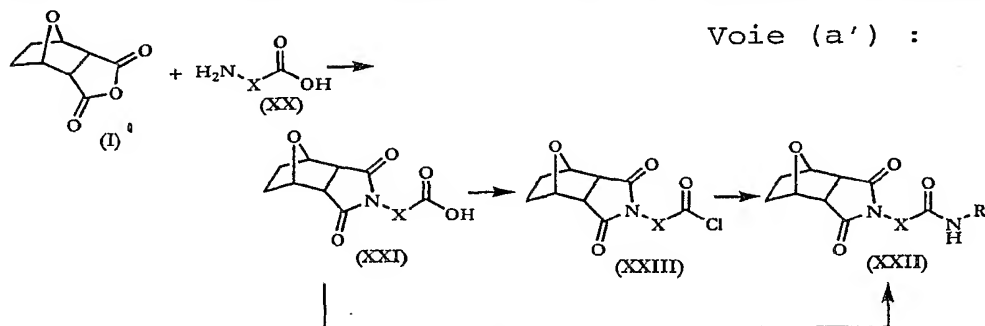
5 groupe de formule  $-(CH_2)_n-$ , où n est un nombre entier compris entre 1 et 12, Tb est absent, et Tc représente un groupe de formule  $-NR_4-R_7-$ , dans laquelle R4 a la même signification que précédemment et R7 représente un atome de soufre, un groupe  $-SO-$  ou  $-SO_2-$ .

10 L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 240, 241 et 242.

Les composés dérivés amides de l'invention sont

15 préparés suivant les voies de synthèse (a') ou (b'), ci-après exposées, selon la nature de la chaîne  $-(Ta)_a-(Tb)_b-Tc-(Na)_c-(Nb)_d-(Ra)_e-(Rb)_f$  où a, b, c, d, e et f, identiques ou différents, sont 0 ou 1, a+b est supérieur ou égal à 1, et c+d est supérieur ou égal à 1. Les procédés de

20 préparation correspondants, connus de l'homme du métier, sont décrits dans l'exemple I de la présente demande.



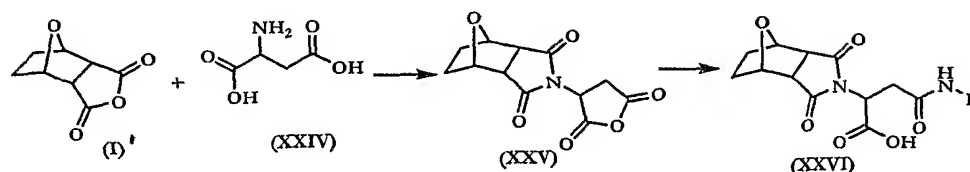
25

L'anhydride (I)' réagit avec un aminoacide (XX) pour former un acide carboxylique (XXI). L'amide (XXII) est obtenue soit en couplant l'acide (XXI) à une amine en présence d'agents activants, par exemple 1'-1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide hydrochloride (EDC)

30 et le N,N-diméthylaminopyridine (DMAP); soit en

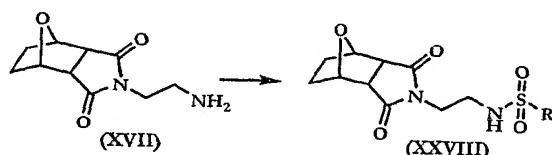
transformant l'acide (XXI) en chlorure d'acide (XXIII) à l'aide d'un agent chlorant, par exemple le chlorure de thionyle, puis couplage à une amine.

5 Voie (b') :



Le composé (I) est couplé à un dérivé de l'acide aspartique (XXIV). L'anhydride (XXV) résultant est alors mis en réaction avec une amine pour former un dérivé amide de type (XXVI).

Les composés dérivés sulfonamides sont préparés suivant la voie de synthèse ci-après exposée. Les procédés de préparation correspondants, connus de l'homme du métier, sont décrits dans l'exemple I de la présente demande.



20 L'amine (XVII) est convertie en sulfonamide (XXVIII) par réaction avec un chlorure d'acide sulfonique en présence d'une base, par exemple la triéthylamine.

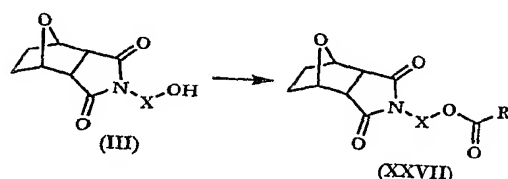
Le remplacement du groupe NH par un groupe CH<sub>2</sub> dans la fonction carbamate (-O-CO-NH-) a conduit à la génération d'un quatrième groupe de composés (dérivés esters) à partir du groupe des dérivés carbamates. Ce quatrième groupe préféré de composés de formule (I) selon la présente

invention est celui dans lequel Tc représente un groupe de formule  $-R_3-CR_3-$  dans laquelle R3 a la même signification que précédemment.

L'invention envisage avantageusement les composés de formule (I) dans lesquels Ta représente un groupe de formule  $-(CH_2)_n-$ , où n est un nombre entier compris entre 1 et 12 et Tb est absent.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 234, 235, 236, 237, 238 et 239.

Les composés dérivés esters sont préparés suivant la voie de synthèse ci-après exposée. Les procédés de préparation correspondants, connus de l'homme du métier, sont décrits dans l'exemple I de la présente demande.



L'alcool (III) réagit avec un acide carboxylique afin de former un ester de type (XXVII).

L'addition d'un groupe  $SO_2$  au groupe NH de la fonction carbamate ( $O-CO-NH-$ ) a conduit à la génération d'un cinquième groupe de composés (carbamates sulfonés) à partir du groupe des dérivés carbamates. Ce cinquième groupe préféré de composés de formule (I) selon la présente invention est celui dans lequel Tc représente le groupe de formule  $-R_3-CR_3-NR_4-R_7-$  dans lesquelles R3 et R4 ont les mêmes significations que précédemment et R7 représente un atome de soufre, un groupe  $-SO-$  ou  $-SO_2-$ .

L'invention envisage avantageusement les composés de formule (I) dans lesquels Ta représente un groupe de formule  $-(CH_2)_n-$ , où n est un nombre entier compris entre 1 et 12 et Tb est absent.

- 5 L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, à l'exemple 16.

10 Les composés dérivés carbamates sulfonés sont préparés suivant la voie de synthèse (a) des carbamates précédemment exposée. Les procédés de préparation correspondants, connus de l'homme du métier, sont décrits dans l'exemple I de la présente demande.

- 15 Les cinq groupes préférés de composés de formule (I) de l'invention tels que précédemment décrits comportent préférentiellement une chaîne  $-(Na)_c-(Nb)_d-(Ra)_e-(Rb)_f$  (où c, d, e et f, identiques ou différents, sont 0 ou 1, et c+d est supérieur ou égal à 1) choisie parmi les familles  
20 suivantes :

Une première famille préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Na, Ra et Rb sont absents et Nb représente un groupe alkyle en C1-C6 linéaire  
25 ou ramifié ou encore Nb représente un groupe de formule  $R_3-C(CH_3)_3$  dans laquelle R3 a la même signification que précédemment.

- L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits  
30 précédemment, aux exemples 104, 227, 228, 246, 250, 251 et 258.

Une seconde famille préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Na est absent ou

représente un groupe de formule  $-(C_rH_{2r})-$  où  $r$  est un nombre entier compris entre 1 et 6 et  $(C_rH_{2r})$  est un alkyle linéaire ou ramifié, Nb représente un groupe -cyclopropyl-, Ra est absent et Rb est absent ou représente un groupe -phényl éventuellement substitué.

Selon la présente invention, le système cyclique Rb est préférentiellement non substitué.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 252, 377 et 395.

Une troisième famille préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Na est absent ou représente un groupe de formule  $-(C_rH_{2r})-$  où  $r$  est un nombre entier compris entre 1 et 6 et  $(C_rH_{2r})$  est un alkyle linéaire ou ramifié, Nb représente un système monocyclique comprenant 5 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, l'azote ou le soufre, éventuellement substitué, Ra est absent et Rb est absent ou représente un groupe -furyl, -thienyl, -phényl ou -pyridyl, éventuellement substitué.

Selon la présente invention, le système monocyclique Nb comprenant 5 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, l'azote ou le soufre est préférentiellement un système monocyclique comprenant de 2 à 5 atomes de carbones et de 1 à 3 atomes, identiques ou différents, choisis parmi l'oxygène, l'azote et le soufre et plus particulièrement choisi parmi les groupes -thienyl(-), -furyl(-) ou -isoxazole(-).

Selon la présente invention, le système cyclique Nb est préférentiellement substitué par 1 ou 2 groupes, identiques ou différents, choisis parmi un groupe  $-CH_3$  ou  $-CF_3$ .



Selon la présente invention, le système cyclique Rb est préférentiellement substitué par un atome de chlore.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits  
5 précédemment, aux exemples 84, 88, 89, 91, 102, 390 et 394.

Une quatrième famille préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Na est absent ou représente un groupe de formule -R8-,  $-(C_rH_{2r})-$  ou  $-(C_rH_{2r})-$   
10 R8-, où r est un nombre entier compris entre 1 et 6,  $(C_rH_{2r})$  est un alkyle linéaire ou ramifié, et R8 est choisi parmi un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe -SO-, -CS- ou -SO<sub>2</sub>-, Nb représente un système monocyclique comprenant 6 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone  
15 ou l'azote, éventuellement substitué, Ra est absent ou représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NH- ou encore Ra représente un groupe de formule -R3-, -CR3- ou -R3-CH<sub>2</sub>-, dans lesquelles R3 a la même signification que précédemment et Rb est absent ou représente un système  
20 monocyclique ou bicyclique comprenant de 5 à 10 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, l'azote et le soufre, éventuellement substitué.

Selon la présente invention, le système monocyclique Nb comprenant de 3 à 6 atomes de carbones et de 1 à 3 atomes,  
25 identiques ou différents, choisis parmi l'oxygène, l'azote et le soufre est préférentiellement choisi parmi un groupe -cyclohexyl(-), -phényl(-), -pyridyl(-), -pyridazyl(-) ou -pyrimidyl(-).

Selon la présente invention, le système monocyclique ou  
30 bicyclique Rb comprenant de 5 à 10 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, l'azote et le soufre est préférentiellement choisi parmi un groupe -cyclopentyl, -cyclohexyl, -benzothiazole, -benzoxazole, -

benzothienyl, -benzofuryl, -phényl, -thienyl, -pyrazolinone, -pyridyl, -pyrasyl ou -cyclopropyl.

Selon la présente invention, le système cyclique Nb est préférentiellement substitué par 1 à 2 groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome de chlore, un atome de fluor ou un atome d'iode ou encore parmi un groupe -CF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -CO-CH<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH ou -CH<sub>2</sub>-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Selon la présente invention, le système cyclique Rb est préférentiellement substitué par 1 à 2 groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome de chlore ou un atome de fluor ou encore parmi un groupe -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub> ou -CN.

15

Une première sous-famille préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Na est absent.

Une première section préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Ra et Rb sont absents.

Selon la présente invention, le système cyclique Nb est préférentiellement substitué par 1 à 2 groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome de chlore, un atome de fluor ou un atome d'iode ou encore parmi un groupe -CF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -CO-CH<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH ou -CH<sub>2</sub>-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 87, 96, 97,

98, 99, 101, 103, 107, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 115,  
116, 119, 120, 121, 122, 124, 126, 127, 128, 135, 136, 137,  
138, 140, 141, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 151, 152, 154,  
155, 156, 157, 158, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 167, 168,  
5 169, 170, 171, 172, 175, 184, 194, 195, 196, 200, 203, 204,  
205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217,  
218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 230, 231, 233,  
240, 241, 242, 243, 244, 248, 249, 253, 255, 256, 257, 259,  
260, 261, 263, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274,  
10 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 284, 285, 287, 288, 289,  
290, 291, 292, 293, 294, 295, 297, 298, 299, 300, 301, 302,  
303, 304, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315,  
316, 317, 318, 319, 321, 322, 323, 325, 326, 328, 329, 331,  
342, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 368, 369,  
15 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 380, 388, 389, 396, 397,  
398, 399, 400, 401, 404, 405, 406, 407 et 408.

Une seconde section préférée de composés selon  
l'invention est celle dans laquelle Ra est absent ou  
20 représente un atome d'oxygène, un groupe  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{NH}-$  ou encore Ra représente un groupe de  
formule  $-\text{R}_3-$ ,  $-\text{CR}_3-$  ou  $-\text{R}_3\text{CH}_2-$ , dans lesquelles R3 a la  
même signification que précédemment et Rb représente un  
groupe  $-\text{cyclopentyl}$ ,  $-\text{cyclohexyl}$ ,  $-\text{benzothiazole}$ ,  $-\text{benzoxazole}$ ,  $-\text{benzothienyl}$ ,  $-\text{benzofuryl}$ ,  $-\text{phényl}$ ,  $-\text{thienyl}$ ,  
25  $-\text{pyrazolinone}$ ,  $-\text{pyridyl}$ ,  $-\text{pyrasyl}$  ou  $-\text{cyclopropyl}$ ,  
éventuellement substitué.

Selon la présente invention, le système cyclique Nb est  
préférentiellement substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  ou  $-\text{O}-\text{CH}_3$ .

30 Selon la présente invention, le système cyclique Rb est  
préférentiellement substitué par 1 à 2 groupes, identiques  
ou différents, choisis parmi un atome de chlore ou un atome  
de fluor ou encore parmi un groupe  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$  ou  $-\text{CN}$ .

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés décrits précédemment, aux exemples 4, 27, 33, 43, 53, 63, 68, 71, 82, 86, 90, 92, 105, 111, 117, 118, 125, 129, 130, 131, 132, 5 133, 134, 139, 142, 146, 150, 153, 161, 162, 173, 174, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 197, 198, 199, 201, 202, 207, 237, 245, 247, 262, 275, 283, 286, 296, 305, 320, 327, 330, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 343, 344, 345, 346, 10 347, 348, 349, 350, 351, 352, 354, 355, 356, 357, 367, 381, 386, 387, 392, 409, 410 et 411.

Une seconde sous-famille préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Na représente  $-(C_rH_{2r})-$  15 où r est un nombre entier compris entre 1 et 6 et  $(C_rH_{2r})$  est un alkyle linéaire ou ramifié, Ra est absent et Rb est absent ou représente un groupe -phényl, éventuellement substitué.

Selon la présente invention, le système cyclique Nb est 20 préférentiellement substitué par 1 à 2 groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome de chlore ou encore parmi un groupe  $-CF_3$ ,  $-O-CF_3$  ou  $-NH_2$ .

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés 25 précédemment décrits, aux exemples 21, 29, 106, 229, 235, 236, 239, 254, 265, 324, 382 et 383.

Une troisième sous-famille préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Na représente  $-(C_rH_{2r})-$  30  $R_8-$ , où r est un nombre entier compris entre 1 et 6,  $(C_rH_{2r})$  est un alkyle linéaire ou ramifié, et R8 a la même signification que précédemment, et Ra et Rb sont absents.

Selon la présente invention, le système cyclique Nb est préférentiellement substitué par un atome de chlore.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés précédemment décrits, à l'exemple 379.

5 Une quatrième sous-famille préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Na représente un groupe de formule -R8- dans laquelle R8 a la même signification que précédemment et Ra et Rb sont absents.

10 Selon la présente invention, le système cyclique Nb est préférentiellement substitué par un atome de chlore ou un groupe -CH<sub>3</sub>.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés précédemment décrits, aux exemples 232 et 264.

15

Une cinquième famille préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Na est absent ou représente un groupe -(C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>)- où r est un nombre entier compris entre 1 et 6 et (C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>) est un alkyle linéaire ou ramifié, Nb représente un système monocyclique, bicyclique ou tricyclique comprenant de 9 à 15 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone ou l'azote, éventuellement substitué, Ra est absent et Rb est absent.

20 Selon la présente invention, le système cyclique Nb est préférentiellement substitué par un atome de fluor ou un groupe -CH<sub>3</sub> ou -OH.

25 Une première sous-famille préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Nb représente un système bicyclique comprenant 9 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, le soufre ou l'azote, éventuellement substitué.

Selon la présente invention, le système bicyclique Nb comprenant 9 atomes est préférentiellement choisi parmi un

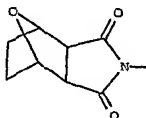
groupe -benzodioxole(-), -benzothiadiaazole(-), -indazole(-), -indenyl(-), -indole(-) ou -indazole(-).

Selon la présente invention, le système cyclique Nb est préférentiellement substitué par un groupe -CH<sub>3</sub> ou -OH.

5 L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés précédemment décrits, aux exemples 32, 100, 234, 238, 378, 385, 393, 402 et 403.

10 Une seconde sous-famille préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Nb représente un système monocyclique ou bicyclique comprenant 10 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, le soufre ou l'azote, éventuellement substitué.

15 Selon la présente invention, le système monocyclique, bicyclique ou tricyclique Nb comprenant 10 atomes est préférentiellement choisi parmi un groupe -adamantyl, -naphthyl(-), -benzodioxane(-), -fluorobenzodioxine(-), -benzodioxine(-) ou



20

Selon la présente invention, le système cyclique Nb est préférentiellement substitué par un atome de fluor.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés  
25 précédemment décrits, aux exemples 17, 57, 58, 85, 93, 94, 95, 123 et 391.

Une troisième sous-famille préférée de composés selon l'invention est celle dans laquelle Nb représente un système  
30 tricyclique comprenant 13 atomes, identiques ou différents,

choisis parmi le carbone, l'oxygène, le soufre ou l'azote, éventuellement substitué.

Selon la présente invention, le système tricyclique Nb comprenant 13 atomes est préférentiellement choisi parmi un  
5 groupe -fluorenyl ou -fluorenone.

L'invention envisage tout particulièrement les composés de formule (I) correspondant, parmi les composés précédemment décrits, aux exemples 83, 353 et 384.

10 Par « halogène », on entend selon la présente invention, un groupe préférentiellement choisi parmi un atome de chlore, un atome de brome, un atome de fluor ou un atome d'iode ou encore parmi les groupes -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub> ou -CH<sub>2</sub>F.

15

Par « groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié », on entend selon la présente invention, une chaîne aliphatique saturée comprenant de 1 à 6 atomes de carbones, préférentiellement choisie parmi les groupes suivants : -  
20 CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Par « système monocyclique Tb comprenant de 5 à 6  
25 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone et l'azote », on entend selon la présente invention un groupe préférentiellement choisi parmi un groupe -phényl-, -cyclopentyl-, -cyclohexyl-, -pyridyl-, -pyridazyl-, -pyrimidyl- ou -pyrazinyl- et plus particulièrement choisi  
30 parmi un groupe -phényl-, -cyclohexyl- ou -pyridyl-.

Par « système monocyclique, bicyclique ou tricyclique Nb comprenant de 3 à 15 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, l'azote et le soufre »,

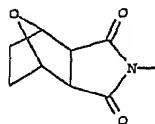
on entend selon la présente invention, un groupe -cyclopropyl-, un système monocyclique comprenant 5 atomes, un système monocyclique comprenant 6 atomes, un système bicyclique comprenant 9 atomes, un système monocyclique ou bicyclique comprenant 10 atomes ou un système tricyclique comprenant 13 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, le soufre ou l'azote.

Selon la présente invention, le système monocyclique Nb comprenant 5 atomes est préférentiellement un système monocyclique comprenant de 2 à 5 atomes de carbone et de 1 à 3 atomes, identiques ou différents, choisis parmi l'oxygène, l'azote et le soufre, avantageusement choisi parmi un groupe -pyrrole(-), -thiazole(-), -thienyl(-), -furyl(-), -oxazole(-) ou -isoxazole(-) et préférentiellement choisi parmi les groupes -thienyl(-), -furyl(-) ou -isoxazole(-).

Selon la présente invention, le système monocyclique Nb comprenant 6 atomes est préférentiellement un système monocyclique comprenant de 3 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 atomes, identiques ou différents, choisis parmi l'oxygène, l'azote et le soufre, préférentiellement choisi parmi un groupe -cyclohexyl(-), -phényl(-) ou -pyridyl(-).

Selon la présente invention, le système bicyclique Nb comprenant 9 atomes est préférentiellement choisi parmi un groupe -benzodioxole(-), -benzothiadiazole(-), -indazole(-), -indenyl(-) ou -indole(-).

Selon la présente invention, le système monocyclique ou bicyclique Nb comprenant 10 atomes est préférentiellement choisi parmi un groupe -adamantyl, -naphtyl(-), -benzodioxane(-), -fluorobenzodioxine(-), -benzodioxine(-) ou





Selon la présente invention, le système tricyclique Nb comprenant 13 atomes est avantageusement choisi parmi un groupe -fluorenyl ou -fluorenone.

5 Par « système monocyclique ou bicyclique Rb comprenant de 5 à 10 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, l'azote et le soufre », on entend selon la présente invention, un groupe avantageusement choisi  
10 parmi un groupe -furyl, -thienyl, -phényl, -pyridyl, -cyclopropyl, -cyclobutyl, -cyclopentyl, -cyclohexyl, -cycloheptyl, -cyclooctyl, -benzothiazole, -benzothienyl, -benzoxazole, -benzofuryl, -pyridyl, -thiophène, -furane, -imidazole, -oxazole, -indole, -benzofurane, -phényl, -pyrrole, -pyrazole, -pyrazolinone, -oxazole, -thiazole, -  
15 imidazole, -thiadiazole ou -triazole, et préférentiellement choisi parmi un groupe -thienyl, -cyclopentyl, -cyclohexyl, -phényl, -pyrazolinone, -benzothiazole, -benzothienyl, -benzoxazole, -benzofuryl ou -thiazole.

20 L'invention concerne également les composés intermédiaires obtenus aux différentes étapes de l'un quelconque des procédés de préparation des composés de l'invention, décrits dans l'exemple I de la présente demande et testés selon les protocoles décrits dans les exemples II,  
25 III et IV, ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables.

Par « sels pharmaceutiquement acceptables », on entend selon la présente invention, les sels des composés de  
30 l'invention de même que ceux des composés intermédiaires de l'invention qui sont non toxiques pour les hommes et les animaux. Selon l'invention les sels pharmaceutiquement acceptables sont les sels préparés par réaction d'un composé de l'invention ou d'un composé intermédiaire de l'invention

avec un acide organique ou minéral, ou une base organique ou minérale.

L'acide organique ou minéral est préférentiellement choisi parmi le chlorhydrate, le sulfate, le bromhydrate, le  
5 tartrate, le mésylate, le maléate, le citrate, le phosphate, l'acétate, le palmoate, l'embonate, l'iodohydrate, le nitrate, le lactate, le méthylsulfate et le fumarate.

La base organique ou minérale est préférentiellement choisie parmi le sodium, le calcium, le potassium, le  
10 magnésium, la meglumine, l'ammonium, l'aluminium, le zinc, la pipérazyl, la trométhamine, le lithium, la choline, la diéthylamine, la 4-phénylcyclohexylamine et la benzathine.

Les composés de l'invention de même que les composés  
15 intermédiaires de l'invention peuvent comporter une ou plusieurs double liaisons. L'invention couvre donc également les formes tautomériques des composés de l'invention et des composés intermédiaires de l'invention.

20 Les composés de l'invention de même que les composés intermédiaires de l'invention peuvent comporter un ou plusieurs centres asymétriques. L'invention couvre donc également les formes énantiomériques et diastéréoisomériques des composés de l'invention et des composés intermédiaires  
25 de l'invention ainsi que leurs mélanges en toutes proportions.

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant à titre d'agent actif  
30 au moins un composé tel que défini précédemment, avantageusement associé dans ladite composition à un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de la présente invention synthétisés par la Demanderesse ont été testés pour leurs propriétés antiprolifératives selon le protocole décrit dans l'exemple 2 de la présente demande. Le tableau 1 ci-après expose les résultats d'activités antiprolifératives *in vitro* (IC<sub>50</sub>,  $\mu$ M) des composés de l'invention ainsi que d'intermédiaires et de sous-structures de composés de l'invention envers les lignées cellulaires tumorales HT29 (côlon, humain), A549 (poumon, humain) et CHO (ovaire, murin).

10

Tableau 1

Numéro d'exemple	HT29	A549	CHO
1	>100	n.d.	n.d.
2	>100	n.d.	n.d.
3	>100	n.d.	n.d.
4	39.79	n.d.	n.d.
5	>100	n.d.	n.d.
6	>100	n.d.	n.d.
7	53.84	n.d.	n.d.
8	>100	n.d.	n.d.
9	>100	n.d.	n.d.
10	>100	n.d.	n.d.
11	>100	n.d.	n.d.
12	>100	n.d.	n.d.
13	>100	n.d.	n.d.
14	>100	n.d.	n.d.
15	>100	n.d.	n.d.
16	>100	n.d.	n.d.
17	>100	n.d.	n.d.
18	72.02	>100	n.d.
19	40.30	20.47	n.d.
20	>100	>100	n.d.

21	>100	>100	n.d.
22	39.61	15.90	n.d.
23	>100	89.04	n.d.
24	66.73	>100	n.d.
25	95.60	>100	n.d.
26	74.45	49.57	n.d.
27	99.50	49.56	n.d.
28	30.97	17.95	n.d.
29	>100	>100	n.d.
30	92.13	80.93	n.d.
31	>100	>100	n.d.
32	>100	>100	n.d.
33	19.39	4.02	58.27
34	45.56	34.30	n.d.
35	38.06	11.64	n.d.
36	>100	99.82	n.d.
37	53.07	19.03	n.d.
38	20.81	12.08	n.d.
39	81.99	76.07	n.d.
40	29.62	28.75	n.d.
41	22.13	12.19	n.d.
42	48.78	30.72	n.d.
43	63.99	8.62	0.20
44	33.62	29.75	n.d.
45	8.39	8.01	53.47
46	32.58	24.78	n.d.
47	48.02	39.20	n.d.
48	68.08	49.69	n.d.
49	67.62	61.40	n.d.
50	8.53	7.11	26.73
51	11.83	9.58	50.10
52	23.18	19.20	n.d.
53	14.10	11.86	n.d.

54	7.97	5.34	66.72
55	13.07	11.72	n.d.
56	99.24	82.76	n.d.
57	22.78	39.00	77.57
58	>100	>100	n.d.
59	20.75	6.72	>100
60	51.09	14.88	n.d.
61	22.99	18.83	0.20
62	41.17	6.60	n.d.
63	8.71	3.43	>100
64	22.12	19.73	n.d.
65	43.26	62.09	n.d.
66	16.50	10.93	n.d.
67	22.78	17.42	n.d.
68	60.17	4.50	50.10
69	4.37	3.00	42.95
70	48.58	45.61	n.d.
71	6.96	6.53	n.d.
72	3.62	3.34	61.49
73	>100	40.49	n.d.
74	13.09	12.92	n.d.
75	34.10	23.47	n.d.
76	5.10	3.40	25.67
77	24.13	17.09	n.d.
78	15.82	9.20	61.81
79	8.10	7.43	30.96
80	13.33	6.04	48.62
81	35.64	24.36	n.d.
82	91.66	55.04	n.d.
83	>100	6.63	>100
84	15.99	12.43	n.d.
85	>100	>100	n.d.
86	42.31	48.38	n.d.

87	12.81	7.85	35.56
88	98.68	>100	n.d.
89	>100	>100	n.d.
90	1.75	1.99	9.01
91	42.77	29.63	n.d.
92	12.61	10.73	n.d.
93	6.80	4.29	10.99
94	34.54	66.09	n.d.
95	>100	>100	n.d.
96	5.34	24.62	17.28
97	9.90	36.02	>100
98	7.62	4.62	38.22
99	>100	>100	n.d.
100	28.81	27.25	n.d.
101	30.50	23.73	n.d.
102	>50	53.75	n.d.
103	64.77	34.86	n.d.
104	75.00	75.00	n.d.
105	2.33	1.98	13.47
106	94.47	79.36	>100
107	5.52	7.42	>100
108	16.00	15.09	n.d.
109	5.14	4.46	>100
110	12.63	13.18	n.d.
111	2.90	2.51	>100
112	3.65	4.01	96.49
113	19.52	12.48	n.d.
114	4.46	3.52	11.90
115	5.17	4.41	n.d.
116	5.63	4.49	10.58
117	9.09	10.39	45.39
118	7.19	12.34	n.d.
119	2.70	1.99	30.27

120	8.27	4.03	n.d.
121	4.10	8.16	n.d.
122	11.99	16.26	n.d.
123	7.13	5.81	n.d.
124	24.60	17.89	n.d.
125	3.17	1.86	n.d.
126	9.28	5.92	n.d.
127	49.16	35.09	n.d.
128	9.43	4.84	n.d.
129	2.34	1.38	>100
130	1.03	0.39	n.d.
131	1.71	0.53	71.23
132	1.96	0.98	98.40
133	66.91	39.94	n.d.
134	3.79	3.02	29.19
135	3.35	2.80	23.03
136	2.88	2.21	36.40
137	3.45	2.41	28.80
138	3.80	3.68	31.80
139	1.67	4.37	94.84
140	4.96	4.72	68.57
141	8.78	2.60	>100
142	>100	8.25	n.d.
143	8.39	4.99	n.d.
144	8.51	5.60	n.d.
145	17.75	9.37	n.d.
146	2.10	0.92	n.d.
147	10.88	4.36	n.d.
148	5.15	3.32	n.d.
149	12.97	3.20	n.d.
150	28.80	21.99	n.d.
151	40.35	29.91	n.d.
152	60.82	44.77	n.d.

153	7.13	8.94	>100
154	91.12	77.42	n.d.
155	17.63	11.74	n.d.
156	57.68	23.00	n.d.
157	36.53	36.27	n.d.
158	20.61	11.40	n.d.
159	83.13	46.30	n.d.
160	99.03	96.71	n.d.
161	18.35	12.33	n.d.
162	19.45	14.55	n.d.
163	63.46	97.27	n.d.
164	69.39	79.93	n.d.
165	55.45	44.01	n.d.
166	>100	>100	n.d.
167	14.61	21.58	n.d.
168	12.44	17.02	n.d.
169	19.37	26.76	n.d.
170	22.59	28.84	n.d.
171	4.32	3.88	22.22
172	6.19	4.54	15.62
173	1.09	0.51	28.69
174	13.87	11.19	n.d.
175	5.63	6.08	n.d.
176	32.06	16.16	n.d.
177	24.87	10.83	n.d.
178	1.36	1.01	8.31
179	>50	>50	n.d.
180	1.51	0.92	5.65
181	6.31	19.74	n.d.
182	3.58	4.50	7.66
183	0.78	1.05	3.92
184	2.64	1.42	n.d.
185	1.26	0.80	8.60



186	4.57	3.07	n.d.
187	0.53	0.45	33.00
188	1.23	17.25	43.46
189	0.40	16.85	42.25
190	0.26	0.35	81.42
191	0.19	0.21	17.33
192	0.60	0.54	12.40
193	0.28	0.24	29.01
194	17.68	18.93	n.d.
195	7.05	6.49	n.d.
196	3.24	2.17	23.80
197	3.14	2.26	93.09
198	39.73	8.97	n.d.
199	2.10	6.34	>100
200	n.d.	n.d.	n.d.
201	4.33	5.60	n.d.
202	6.34	3.53	68.22
203	4.08	2.64	23.42
204	10.03	6.16	n.d.
205	53.63	14.40	8.04
206	9.06	10.67	n.d.
207	24.58	21.22	n.d.
208	3.62	5.86	28.21
209	>100	>100	n.d.
210	98.53	88.11	n.d.
211	67.72	71.19	n.d.
212	26.76	37.54	n.d.
213	69.76	61.02	n.d.
214	91.89	63.98	n.d.
215	33.04	25.54	n.d.
216	98.99	75.60	n.d.
217	>100	>100	n.d.
218	61.47	50.74	n.d.

219	10.74	11.05	n.d.
220	4.76	3.22	20.80
221	23.43	21.21	n.d.
222	5.19	2.47	n.d.
223	7.40	3.34	n.d.
224	10.36	28.12	17.58
225	10.34	21.59	n.d.
226	>100	n.d.	n.d.
227	>100	n.d.	n.d.
228	>100	n.d.	n.d.
229	>100	n.d.	n.d.
230	>100	n.d.	n.d.
231	>100	n.d.	n.d.
232	>100	n.d.	n.d.
233	>100	n.d.	n.d.
234	>100	n.d.	n.d.
235	66.97	n.d.	n.d.
236	86.09	n.d.	n.d.
237	67.46	n.d.	n.d.
238	46.51	41.33	n.d.
239	>100	>100	n.d.
240	95.01	81.65	n.d.
241	79.78	66.82	n.d.
242	85.37	80.00	n.d.
243	17.73	n.d.	n.d.
244	>100	n.d.	n.d.
245	>100	n.d.	n.d.
246	>100	n.d.	n.d.
247	68.01	n.d.	n.d.
248	51.59	n.d.	n.d.
249	>100	n.d.	n.d.
250	>100	n.d.	n.d.
251	>100	n.d.	n.d.

252	>100	n.d.	n.d.
253	74.83	26.92	n.d.
254	>100	>100	n.d.
255	90.51	>100	n.d.
256	>100	>100	n.d.
257	>100	94.07	n.d.
258	>100	>100	n.d.
259	>100	>100	n.d.
260	>100	>100	n.d.
261	61.49	42.85	n.d.
262	>100	>100	n.d.
263	>100	>100	n.d.
264	>100	>100	n.d.
265	>100	>100	n.d.
266	15.02	10.24	n.d.
267	>100	>100	n.d.
268	41.63	84.87	n.d.
269	22.96	>100	n.d.
270	>100	>100	n.d.
271	51.17	70.12	n.d.
272	>100	>100	n.d.
273	>100	>100	n.d.
274	>100	>100	n.d.
275	78.88	>100	n.d.
276	60.80	38.95	n.d.
277	70.04	24.95	n.d.
278	17.36	12.15	n.d.
279	31.87	62.39	n.d.
280	82.61	59.07	n.d.
281	30.40	25.93	n.d.
282	24.62	19.96	n.d.
283	73.17	62.78	n.d.
284	13.99	55.11	n.d.

285	20.51	15.00	n.d.
286	11.90	10.34	n.d.
287	9.68	6.50	>100
288	71.85	60.00	n.d.
289	18.19	41.23	n.d.
290	30.44	21.54	n.d.
291	13.57	30.08	n.d.
292	16.13	11.76	n.d.
293	6.06	28.21	61.02
294	7.33	13.13	56.54
295	9.16	7.49	47.74
296	>100	>100	n.d.
297	10.71	8.86	26.18
298	26.28	22.36	n.d.
299	66.22	40.55	n.d.
300	>100	>100	n.d.
301	66.44	13.09	0.20
302	>100	>100	n.d.
303	29.59	8.25	50.10
304	37.49	27.80	n.d.
305	>100	85.16	n.d.
306	6.23	4.79	47.07
307	30.84	14.38	n.d.
308	15.10	13.15	n.d.
309	21.52	15.99	n.d.
310	80.43	90.95	n.d.
311	10.95	7.27	n.d.
312	>100	>100	n.d.
313	>100	33.70	n.d.
314	17.96	44.02	n.d.
315	7.52	4.78	n.d.
316	7.97	52.65	n.d.
317	7.40	4.64	n.d.

318	1.54	1.16	98.38
319	2.32	1.64	11.21
320	0.75	0.70	66.43
321	6.94	3.18	n.d.
322	4.41	4.35	n.d.
323	33.97	13.35	n.d.
324	52.25	41.32	n.d.
325	>50	>50	n.d.
326	15.18	26.49	n.d.
327	6.46	24.13	12.98
328	3.18	18.42	n.d.
329	7.88	20.42	n.d.
330	28.80	50.32	n.d.
331	>50	>50	n.d.
332	0.66	0.40	8.31
333	0.72	0.95	34.49
334	0.35	0.46	23.06
335	17.96	2.65	>100
336	16.88	0.39	12.22
337	17.22	1.41	22.52
338	0.54	0.45	n.d.
339	2.53	0.74	n.d.
340	9.67	5.30	n.d.
341	2.53	1.55	n.d.
342	35.57	29.86	n.d.
343	1.74	1.18	n.d.
344	0.49	0.60	n.d.
345	0.81	0.63	n.d.
346	2.51	2.45	n.d.
347	0.79	0.69	n.d.
348	0.53	0.38	n.d.
349	n.d.	n.d.	n.d.
350	n.d.	n.d.	n.d.

351	n.d.	n.d.	n.d.
352	n.d.	n.d.	n.d.
353	n.d.	n.d.	n.d.
354	n.d.	n.d.	n.d.
355	n.d.	n.d.	n.d.
356	1.39	1.81	19.16
357	0.57	0.59	23.78
358	34.51	58.95	n.d.
359	25.80	33.60	n.d.
360	12.00	41.30	n.d.
361	13.16	13.46	n.d.
362	17.24	64.59	n.d.
363	8.79	35.99	0.20
364	30.74	55.06	n.d.
365	18.97	25.45	n.d.
366	7.74	48.70	50.10
367	11.72	86.21	n.d.
368	13.94	39.93	n.d.
369	10.42	33.73	n.d.
370	19.08	31.84	n.d.
371	7.45	34.97	73.12
372	9.94	>100	>100
373	46.71	97.76	n.d.
374	68.88	83.00	n.d.
375	55.64	80.81	n.d.
376	32.72	>100	n.d.
377	>100	n.d.	n.d.
378	>100	n.d.	n.d.
379	>100	n.d.	n.d.
380	>100	n.d.	n.d.
381	>100	98.35	n.d.
382	>100	>100	n.d.
383	66.73	>100	n.d.

384	97.93	82.17	n.d.
385	>100	>100	n.d.
386	>100	>100	n.d.
387	>100	>100	n.d.
388	>100	>100	n.d.
389	>100	>100	n.d.
390	16.77	87.03	n.d.
391	>100	>100	n.d.
392	>100	>100	n.d.
393	50.10	>100	n.d.
394	>100	n.d.	n.d.
395	>100	n.d.	n.d.
396	>100	n.d.	n.d.
397	>100	n.d.	n.d.
398	>100	n.d.	n.d.
399	>100	n.d.	n.d.
400	>100	n.d.	n.d.
401	>100	n.d.	n.d.
402	73.33	>100	n.d.
403	75.41	>100	n.d.
404	>100	>100	n.d.
405	>100	>100	n.d.
406	>100	>100	n.d.
407	42.26	49.68	n.d.
408	>50	33.33	n.d.
409	0.63	0.51	16.19
410	0.73	0.78	25.00
411	0.61	0.55	n.d.
412	1.48	1.2	n.d.
413	4.18	7.41	n.d.
414	2.12	2.36	>100
415	2.94	1.64	n.d.
416	1.22	1.31	n.d.

417	0.95	1.59	n.d.
418	19.32	10.85	>100
419	1.92	1.31	>100
420	1.5	0.99	n.d.
421	25.84	18.58	>100
422	11.45	18.61	66.58
423	12.93	24.04	n.d.
424	12.75	10.89	n.d.
425	3.43	2.49	n.d.
426	1.48	1.1	32.36
427	3.57	4.66	n.d.
428	1.22	0.93	59.46
429	1.28	0.65	30.04
430	3.69	3.1	n.d.
431	0.43	0.53	17.12
432	0.65	0.62	n.d.
433	n.d.	0.2	10.78
434	n.d.	0.53	13.22
435	n.d.	0.4	11.00
436	n.d.	6.46	>50
437	n.d.	4.55	50.00
438	n.d.	n.d.	n.d.
439	n.d.	n.d.	30.17
440	n.d.	n.d.	14.88
S173-1	7.53	3.48	n.d.
S173-2	18.17	22.48	>100
S173-3	3.70	3.27	n.d.
S173-4	n.d.	n.d.	n.d.
S173-5	1.68	0.87	10.79
Intermédiaire 42	>50	>50	n.d.
Sous-structure 1	>50	>50	n.d.
Sous-structure 2	>50	>50	n.d.



Sous-structure 3	>50	>50	n.d.
Sous-structure 4	>50	>50	n.d.
Sous-structure 5	>50	>50	n.d.
Sous-structure 6	>50	>50	n.d.
Doxorubicine	0.23	0.18	2.7
5-FU	19.8	9.35	>100
Vinblastine	<0.009	0.004	1.8

n.d. = non déterminé

Des composés préférés de l'invention ont également été testés pour leurs activités antiprolifératives *in vitro* sur d'autres lignées cellulaires tumorales humaines et animales.

5 Les résultats des tests d'activité (IC<sub>50</sub>,  $\mu$ M) sont rapportés ci-après :

- lignée MCF7 (sein, humain) : 0.14-28.22  $\mu$ M  
(Doxorubicine : 0.14  $\mu$ M, 5-FU : 24.42  $\mu$ M, Vinblastine : 0.004  $\mu$ M) ;
- 10 - lignée HL60 (leucémie, humain) : 4.13-15.45  $\mu$ M  
(Doxorubicine : 0.06  $\mu$ M, 5-FU : >100  $\mu$ M, Vinblastine : 0.001  $\mu$ M) ;
- lignée LNCAP (prostate, humain) : 0.72-23.69  $\mu$ M  
(Doxorubicine : 0.6  $\mu$ M, 5-FU : 3.4  $\mu$ M, Vinblastine : <0.04  $\mu$ M) ;
- 15 - lignée PC3 (prostate, humain) : 0.34-2.81  $\mu$ M  
(Doxorubicine : 0.46  $\mu$ M, 5-FU : >50  $\mu$ M, Vinblastine : 0.003  $\mu$ M) ;
- lignée L1210 (leucémie, murin) : 8.24-58.66  $\mu$ M  
20 (Doxorubicine : 0.04  $\mu$ M, 5-FU : 1.93  $\mu$ M, Vinblastine : 0.001  $\mu$ M) ;

- lignée P388 (leucémie, murin) : 0.92-50  $\mu\text{M}$   
(Doxorubicine : 0.01  $\mu\text{M}$ , 5-FU : 0.48  $\mu\text{M}$ , Vinblastine : 0.002  $\mu\text{M}$ ) ;
- lignée C38 (côlon, murin) : 3.14-81.77  $\mu\text{M}$   
(Doxorubicine : 0.23  $\mu\text{M}$ , 5-FU : 4.21  $\mu\text{M}$ , Vinblastine : 0.02  $\mu\text{M}$ ) ;
- lignée B16F10 (peau, murin) : 0.57-50  $\mu\text{M}$  (Vinblastine : 0.06  $\mu\text{M}$ ) .

Le tableau 2 ci-après expose les résultats d'activités antiprolifératives *in vitro* (IC<sub>50</sub>,  $\mu\text{M}$ ) des composés de l'invention envers les lignées cellulaires tumorales MCF7, HL60, LNCAP et PC3.

Tableau 2

Numéro d'exemple	MCF7	HL60	LNCAP	PC3
175	4.55	n.d.	n.d.	n.d.
412	1.63	n.d.	n.d.	n.d.
413	1.69	n.d.	n.d.	n.d.
414	1.89	5.75	40.76	5.78
415	3.70	n.d.	n.d.	n.d.
416	0.97	n.d.	n.d.	n.d.
417	0.52	n.d.	n.d.	n.d.
418	21.97	n.d.	n.d.	27.42
419	5.13	7.12	50.00	6.94
420	1.83	n.d.	n.d.	n.d.
421	48.75	n.d.	n.d.	50.00
422	11.98	n.d.	n.d.	47.85
423	9.64	n.d.	n.d.	n.d.
424	16.77	n.d.	n.d.	n.d.
425	4.43	n.d.	n.d.	n.d.
426	1.45	4.20	16.61	5.53

427	4.21	n.d.	n.d.	n.d.
428	1.16	2.00	10.79	0.82
429	0.65	n.d.	n.d.	n.d.
430	4.02	n.d.	n.d.	n.d.
431	0.48	2.54	11.77	0.45
432	0.52	n.d.	n.d.	n.d.
433	0.29	0.94	n.d.	0.53
434	0.64	n.d.	n.d.	n.d.
435	0.49	n.d.	n.d.	n.d.
436	16.47	n.d.	n.d.	n.d.
437	11.85	n.d.	n.d.	n.d.
439	2.88	n.d.	n.d.	n.d.
440	1.06	n.d.	n.d.	n.d.

La présente invention concerne donc également une composition pharmaceutique telle que défini précédemment pouvant en outre comprendre un ou plusieurs autres agents

5 actifs antiprolifératifs préférentiellement choisis parmi des agents anti-métaboliques, et plus particulièrement 5-Fluoro Uracile (5-FU), floxuridine, raltitrexed, doxifluridine, mercaptopurine, thioguanine, butocine, capecitabine, carmofur, doxifluridine, TS-1 ou tegafur

10 additionné à uracile, methotrexate, trimetrexate, cladribine, cytarabine, enocitabine, pentostatin, raltitrexed, clofarabine, CoFactor, decitabine, eflornithine, emitefur, nolatrexed, pemetrexed, tiazofurin; des agents alkylants ou des agents à base de platine, et plus particulièrement

15 cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide, chlorambucil, thio-tepa, busulphan, improsulfan tosilate, treosulfan, carmustine, lomustine, nimustine, ranimustine, estramustine phosphate sodium, fotemustine, prednimustine, temozolomide, mitolactol, altretamine, cisplatine, carboplatine,

20 nedaplatin, lobaplatin, satraplatin et oxaliplatine; des agents inhibiteurs de topoisomérases, et plus

particulièrement camptothecine, irinotecan, topotecan, etoposide, teniposide, amsacrine, sobuzoxane, aclarubicine; des agents affectant la polymérisation des microtubules, et plus particulièrement les vinca alcaloïdes (vincristine, 5 vinblastine et vindesine), les taxanes (taxol, taxotere, leurs dérivés et les combinaisons améliorant leur tolérabilité), les dolastatins, mivobulin isethionate, cemadotin et les epothilones A et B; des agents antibiotiques, et plus particulièrement daunorubicine, 10 doxorubicine, idarubicine, epirubicine, pirarubicine, zorubicine, annamycin, mitoxantrone, actinomycin D, bleomycin, peplomycine, mytomicin C, bizantrene, ; des agents stéroïdes, et plus particulièrement flutamide, nilutamide, bicalutamide, tamoxifen, toremifene, 15 finasteride, fadrozole, formestane, exemestane, letrozole, anastrozole, aminoglutethimide, buserelin, goserelin, leuprôrelin, triptorelin, deslorelin, fulvestrant, arzoxifene, trilostane, liarozole, vorozole, abarelix et ethinyl oestradiol; des agents inhibiteurs des voies de 20 signalisation cellulaire, et plus particulièrement imatinib, gefitinib, erlotinib, tarceva, MLN608, zanestra, sarasar et tipifarnib; des agents inhibiteurs du protéasome, et plus particulièrement bortezomib; des agents inhibiteurs de télomérase, et plus particulièrement GRN163; des agents 25 anti-angiogéniques, et plus particulièrement angiostatin, endostatin, thalidomide, squalamine, prinomastat, neovastat, marimastat, combretastatin, TNP-470, semaxinib, SU101, SU6668 et acetydinaline ; des agents proapoptotiques, et plus particulièrement exisulind et apomine ; des agents 30 angiolytiques, et plus particulièrement exherin ; des agents antisens, et plus particulièrement oblimersen sodium, ISIS3521, ISIS5132 et ISIS2503 ; des agents anticorps monoclonaux, et plus particulièrement trastuzumab, edrecolomab, rituximab, alemtuzumab, tositumomab,

ibritumomab, epratuzumab, bevacizumab, cetuximab et  
gemtuzumab ; des agents cytokines, et plus particulièrement  
les interférons, les interleukines, les facteurs nécrosant  
les tumeurs et les facteurs de croissance hématopoiétiques ;  
5 des agents affectant le transport transmembranaire, et plus  
particulièrement les inhibiteurs de MDR comme notamment  
tariquidar, biricodar, timcodar ou valspodar.

La composition pharmaceutique objet de l'invention peut  
en outre être combinée à un traitement par radiothérapie.

10 La présente invention a également pour objet  
l'utilisation d'une composition pharmaceutique ou d'un  
composé tels que définis précédemment pour la préparation  
d'un médicament destiné à traiter et/ou à prévenir le cancer  
chez l'homme ou l'animal et plus particulièrement, le cancer  
15 du côlon, le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer  
du sang, le cancer de la prostate et le cancer de la peau.

Les composés de l'invention ont également été testés  
pour leurs propriétés d'inhibition de l'activité de protéine  
20 phosphatases selon le protocole décrit dans l'exemple 3 de  
la présente demande. Les résultats des tests d'activité (%  
d'inhibition) sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3

Numéro d'exemple	I <sub>pp</sub> (% Inhibition) à 20 µM	IC <sub>50</sub> (µM) sur HT29
404	0	>100
300	9	>100
318	5	1.6
173	6	0.4
320	4	0.7

	IC <sub>50</sub> (μM)	:
Cantharidine	4	4.05
Acide cantharidique	0.4	31.9
Acide okadaïque	0.0045	n.d.

n.d. = non déterminé

Les résultats montrent qu'il n'existe pas de  
corrélation entre les propriétés d'inhibition de la protéine  
5 phosphatase PP2A et les propriétés antiprolifératives  
observées sur la lignée cellulaire tumorale de côlon humain  
HT29 pour les composés de l'invention.

La calcineurine (PP2B) est une protéine phosphatase  
régulée par le calcium et la calmoduline. PP2B est la cible  
10 biologique de la cyclosporine A et de FK-506 dans leur  
action immunosuppressive. Le développement d'inhibiteurs  
agissant directement sur PP2B présente donc un intérêt  
thérapeutique majeur. Les sous-unités catalytiques des  
protéine phosphatases PP2A et PP2B présentant une homologie  
15 importante, les inhibiteurs de PP2A sont susceptibles de  
constituer un bon point de départ pour dériver des  
inhibiteurs de PP2B par inversion de la sélectivité. Cette  
approche a été utilisée à partir de la cantharidine (Enz et  
al. (1997) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7, 19,  
20 2513-2518 ; Baba et al. (2003) *J. Am. Chem. Soc. USA*, 125,  
9740-9749) pour obtenir de telles molécules.

L'invention vise donc en outre la mise à profit des  
propriétés d'inhibition de l'activité de protéine  
phosphatases de composés de l'invention pour prévenir et/ou  
25 traiter d'autres pathologies associées à une dérégulation  
des voies de signalisation cellulaire chez l'homme et  
l'animal, parmi lesquelles des maladies neurodégénératives  
(plus particulièrement la maladie de Parkinson, la maladie

d'Alzheimer et les états de dépression), de maladies cardiovasculaires (plus particulièrement les resténoses), de maladies métaboliques (plus particulièrement le diabète), de maladies respiratoires (plus particulièrement l'asthme)  
5 et/ou de l'immunosuppression.

L'invention concerne donc une composition pharmaceutique comprenant à titre d'agent actif au moins un composé tel que défini précédemment, avantageusement associé dans ladite composition à un véhicule pharmaceutiquement  
10 acceptable. Ladite composition est appliquée à la prévention et/ou au traitement des pathologies précédemment énoncées. Selon la présente invention, la composition agit plus particulièrement contre les protéine phosphatases de la famille des sérine/thréonine protéine phosphatases. La  
15 présente famille comprend 2 groupes, celui des PPP représenté notamment par PP1, PP2A, PP2B et PP5 et celui des PPM représenté notamment par PP2C.

La présente composition peut en outre comprendre un ou plusieurs autres agents actifs inhibiteurs de l'activité de  
20 protéine phosphatases.

Ainsi, la présente invention concerne l'utilisation d'une composition pharmaceutique ou d'un composé tels que définis précédemment pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à traiter les pathologies associées  
25 à une dérégulation des voies de signalisation cellulaire chez l'homme ou l'animal, préférentiellement choisi parmi les maladies neurodégénératives et plus particulièrement la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et les états de dépression, les maladies cardiovasculaires et plus  
30 particulièrement les resténoses, les maladies métaboliques et plus particulièrement le diabète, les maladies respiratoires et plus particulièrement l'asthme et l'immunosuppression.

Les composés de l'invention ont également été testés pour leurs propriétés antimicrobiennes selon le protocole décrit dans l'exemple 4 de la présente demande. Le tableau 4 ci-après expose les résultats d'activités antibactériennes (IC<sub>50</sub>, µM) et antifongiques (CMI, µM) *in vitro* de composés de l'invention.

Tableau 4

Numéro exemple	Champignons			Bactéries Gram-		Bactéries Gram+	
	A. <i>fumigatus</i>	C. <i>albicans</i>	C. <i>glabrata</i>	P. <i>aeruginosa</i>	E. <i>coli</i>	S. <i>aureus</i>	E. <i>sp.</i>
233	> 100	> 100	> 100	> 100	n.d.	100	> 100
155	> 100	> 100	n.d.	> 100	> 100	100	> 100
45	> 100	> 100	> 100	> 100	n.d.	100	> 100
50	> 100	> 100	100	> 100	n.d.	100	> 100
69	100	> 100	> 100	> 100	n.d.	> 100	> 100
360	> 100	> 100	> 100	> 100	n.d.	100	> 100
160	> 100	> 100	n.d.	> 100	> 100	100	> 100
114	> 100	> 100	n.d.	> 100	> 100	10	> 100
194	> 100	> 100	n.d.	> 100	> 100	100	> 100
212	> 100	> 100	n.d.	> 100	> 100	10	> 100
116	> 100	> 100	n.d.	> 100	> 100	100	> 100
170	> 100	> 100	n.d.	> 100	> 100	10	> 100
297	> 100	> 100	n.d.	> 100	> 100	100	> 100
118	> 100	> 100	n.d.	> 100	> 100	100	> 100
101	> 100	> 100	n.d.	> 100	> 100	10	100
195	> 100	> 100	n.d.	> 100	> 100	10	> 100
329	100	> 100	n.d.	> 100	> 100	> 100	> 100

n.d. = non déterminée

L'invention vise donc en outre la mise à profit des propriétés antimicrobiennes des composés de l'invention pour prévenir et/ou traiter les infections bactériennes et/ou



fongiques chez l'homme et l'animal. L'invention concerne donc une composition pharmaceutique comprenant à titre d'agent actif au moins un composé tel que défini précédemment, avantageusement associé dans ladite composition à un véhicule pharmaceutiquement acceptable. Ladite composition agit plus particulièrement contre les bactéries à Gram positif, de préférence de genre *Staphylococcus* et plus particulièrement d'espèce *Staphylococcus aureus*.

La composition pharmaceutique de l'invention peut en outre comprendre un ou plusieurs autres agents actifs antimicrobiens.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'une composition pharmaceutique ou d'un composé tels que définis précédemment pour la préparation d'une composition antimicrobienne telle que définie précédemment destinée à traiter et/ou à prévenir les infections bactériennes et/ou fongiques chez l'homme ou l'animal et plus particulièrement, les infections causées par les bactéries à Gram positif, de préférence de genre *Staphylococcus* et plus particulièrement d'espèce *Staphylococcus aureus*.

Par « véhicule », on entend selon la présente invention, toute substance qui est ajoutée au(x) composé(s) de l'invention pour favoriser le transport du ou des composés, éviter leur dégradation substantielle dans ladite composition et préserver leurs propriétés.

Le véhicule est en outre un véhicule pharmaceutiquement acceptable adapté à une administration du ou des composés de l'invention par voie orale, parentérale ou topique.

L'invention concerne également les compositions comprenant à titre d'agent actif au moins un composé

intermédiaire obtenu à l'une quelconque des étapes d'un quelconque des procédés de préparation des composés de l'invention, décrits dans l'exemple I de la présente demande.

5

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples qui suivent concernant la préparation de composés et de composés intermédiaires selon l'invention, leurs propriétés antiprolifératives, leurs propriétés d'inhibition de l'activité de protéine phosphatases et leurs propriétés antimicrobiennes et dans lesquels il sera fait référence aux dessins en annexe dans laquel :

- la figure 1 représente les structures des composés de l'invention ainsi que celles d'intermédiaires et de sous-structures des composés de l'invention.

I. Exemple 1 : Préparation et description des composés finaux et intermédiaires.

Les analyses de résonance magnétique nucléaire ont été effectuées sur un appareil Brüker à 300 MHz.

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont indiqués en ppm. Abréviations : s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : massif.

L'ensemble des réactifs utilisés sont des réactifs commerciaux.

A) Méthodes générales.

1.1) Méthode A : Préparation de carbamates à partir d'un isocyanate.

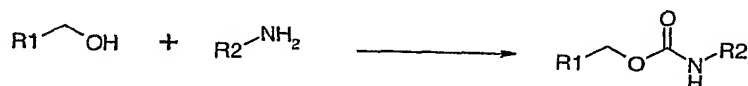


30

On place dans un ballon 0.71 mmol d'un alcool dans 7 mL de toluène dans lequel est ajouté 0.71 mmol d'un isocyanate. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 15h, puis il est agité à 0°C pendant 3h. Si un précipité se forme, celui-ci est filtré, rincé avec du toluène froid et séché sous vide ; sinon le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide, puis trituré dans de l'éther diéthylique. Le précipité éventuellement formé est filtré et rincé à l'éther diéthylique froid.

Le produit brut obtenu est purifié si nécessaire par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au produit final attendu) ou par HPLC semi-préparative en phase inverse (colonne C18 – mode isocratique H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN dans des proportions adaptées au produit final attendu).

1.2) Méthode B : Préparation de carbamates à partir d'une amine.

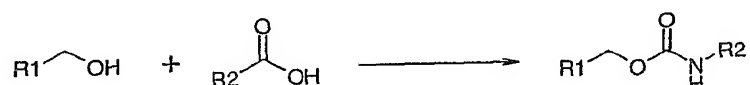


On solubilise dans un ballon 0.7 mmol de triphosgène dans 4 mL de toluène anhydre. On ajoute ensuite une solution de 1.9 mmol d'une amine et de 3.7 mmol de triéthylamine dans 6 mL de toluène anhydre. Le mélange est chauffé à 70°C pendant 2 heures, puis mis à température ambiante. Le milieu est filtré et l'on ajoute au filtrat 1.9 mmol d'un alcool. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2h puis concentré sous vide.

Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou

toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au produit final attendu) ou par HPLC semi-préparative en phase inverse (colonne C18 – mode isocratique H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN dans des proportions adaptées au produit final attendu).

5      1.3) Méthode C : Préparation de carbamates à partir d'un acide.



10      Dans un ballon, on ajoute 0.658 mmol d'un acide carboxylique dans 3.3 mL de toluène anhydre. On ajoute ensuite 0.789 mmol de triéthylamine et 0.757 mmol de diphenylphosphoryl azide. Après 2h30 à 85°C, on ajoute 0.789 mmol d'un alcool. La réaction se poursuit à 85°C pendant  
15 15h. Après retour à température ambiante, on ajoute de l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium  
20 anhydre puis concentrée sous vide.

Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au produit final attendu) ou par HPLC semi-préparative en phase  
25 inverse (colonne C18 – mode isocratique H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN dans des proportions adaptées au produit final attendu).

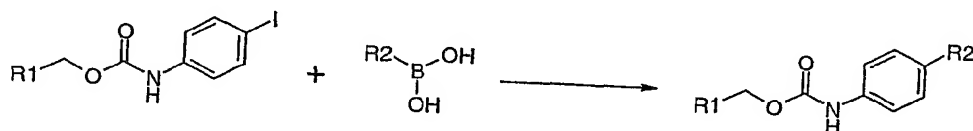
1.4) Méthode D : Préparation de dimères.



Un mélange de 0.66 mmol d'un alcool dans 7 mL de toluène et de 0.33 mmol d'un diisocyanate est chauffé à reflux pendant 15h. Le milieu réactionnel est alors mis à 0°C pendant 3h. Si un précipité se forme, celui-ci est filtré et rincé avec du toluène froid, puis séché sous vide ; sinon le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide, puis trituré dans de l'éther diéthylique. Le précipité éventuellement formé est filtré et rincé à l'éther diéthylique froid.

Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au produit final attendu) ou par HPLC semi-préparative en phase inverse (colonne C18 – mode isocratique H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN dans des proportions adaptées au produit final attendu).

#### 1.5) Méthode E : Préparation de carbamates par couplage de Suzuki.

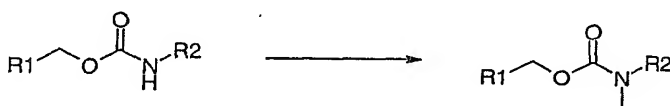


Sous argon, on place dans un ballon 0.04 mmol d'un carbamate (préparé selon la méthode A à partir d'un alcool et de 4-iodophenyl isocyanate) et 0.06 mmol d'un acide boronique dans un mélange de 7 mL de toluène et 7 mL de méthanol. On ajoute ensuite 1.2 mmol de chlorure de lithium,

0.002 mmol de tétrakistriphénylphosphine palladium (0) et 1 mL d'une solution aqueuse 1M de carbonate de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 7 heures, puis on ajoute à nouveau 0.002 mmol de  
5 tétrakistriphénylphosphine palladium (0). Le chauffage se poursuit pendant 9 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré sur Célite, puis l'on rince avec un peu d'acétate d'éthyle et d'eau. Le filtrat est extrait avec  
10 de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par de l'eau et par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous vide.

Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au  
15 produit final attendu) ou par HPLC semi-préparative en phase inverse (colonne C18 – mode isocratique  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  dans des proportions adaptées au produit final attendu).

20 1.6) Méthode F : Préparation de carbamates par méthylation.

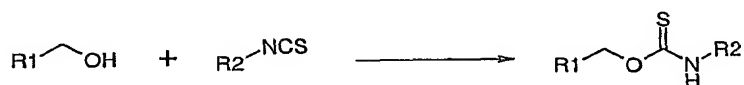


Dans un ballon sous argon, on place 0.254 mmol d'un  
25 carbamate dans 3 mL de DMF anhydre. On ajoute ensuite 0.762 mmol de carbonate de césium anhydre et 0.762 mmol de iodure de tétrabutylammonium. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes puis l'on ajoute  
0.762 mmol d'iodure de méthyle. La réaction se poursuit  
30 alors pendant 5 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau, et l'on extrait 3 fois à

l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et lavées 2 fois à l'eau puis par de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous vide.

Le produit est éventuellement purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au produit final attendu).

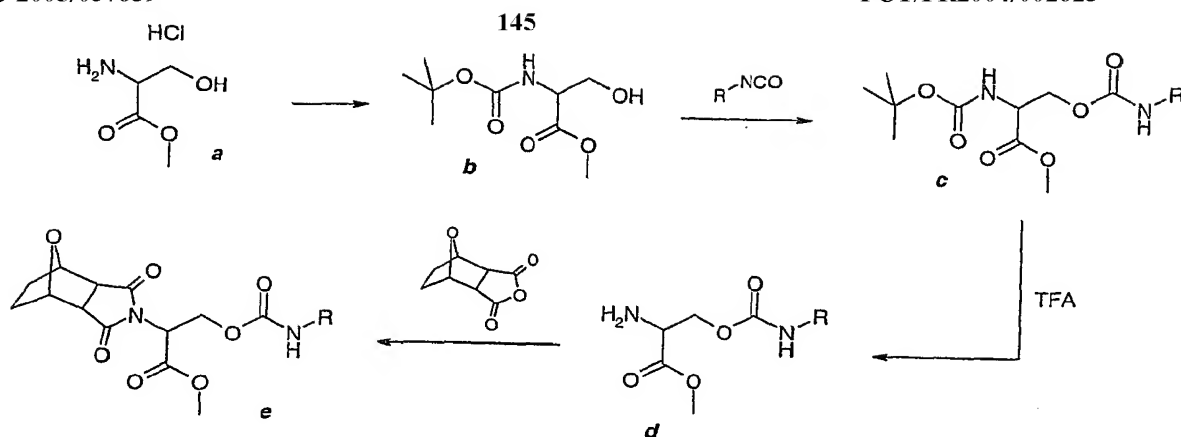
1.7) Méthode G : Préparation de thiocarbamates.



Dans un ballon sous argon, on ajoute 0.543 mmol d'un alcool, 0.597 mmol d'un isothiocyanate et 0.597 mmol d'hydruide de sodium (à 60% en suspension dans l'huile minérale) dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3h30, concentré sous vide puis partitionné dans un mélange eau/dichlorométhane. La phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium anhydre, puis concentrée sous vide.

Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au produit final attendu) ou par HPLC semi-préparative en phase inverse (colonne C18 – mode isocratique H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN dans des proportions adaptées au produit final attendu).

1.8) Méthode H : Préparation de carbamates dérivés de sérinol.



5

1.8.1) Préparation du 2-tert-butoxycarbonylamino-3-hydroxy-propionique acid methyl ester (b).

Ce composé est synthétisé selon une méthode usuelle (Ref 1) en partant 2-amino-3-hydroxy-propionique acid methyl ester hydrochloride (a) et de di-tert-butyl dicarbonate.

#### 1.8.2) Préparation des composés (c).

Les composés (c) sont obtenus selon la méthode I exposée ci-dessous au paragraphe 1.9).

Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au produit final attendu).

#### 1.8.3) Préparation des composés (d).

0.347 mmol du composé (c) et 0.694 mmol d'anisole sont placés dans 1.5 mL d'une solution à 10% d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. On agite à température ambiante pendant 2 heures, on rajoute 0.15 mL d'acide trifluoroacétique et on agite à température ambiante pendant 2h40. Le milieu réactionnel est concentré sous vide et co-évaporé 2 fois au toluène. Le résidu est dissout dans de l'acétate d'éthyle, et la phase organique est lavée 2 fois avec une solution aqueuse de soude 1N puis avec de la saumure. On sèche sur sulfate de magnésium anhydre et on concentre sous vide.



Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol dans des proportions adaptées au produit final attendu).

1.8.4) Préparation des composés (e).

5 Dans un ballon, on place 0.155 mmol du composé (d), ainsi que 0.155 mmol de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride dans 0.5 mL de toluène. Le mélange est chauffé à reflux pendant 20 heures ; après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré  
10 sous vide.

Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au produit final attendu) ou par HPLC semi-préparative en phase  
15 inverse (colonne C18 – mode isocratique H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN dans des proportions adaptées au produit final attendu).

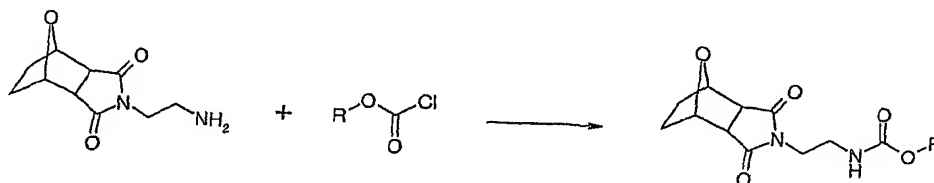
1.9) Méthode I : Préparation de carbamates dans le N,N-diméthylformamide.

20

Dans un ballon, on place 0.375 mmol de chlorure de cuivre (I) dans 2.3 mL de N,N-diméthylformamide. On ajoute 0.375 mmol d'un alcool en solution dans 2 mL de N,N-diméthylformamide, et puis 0.375 mmol d'un isocyanate. La  
25 réaction se déroule à température ambiante pendant 20 heures. On ajoute de l'eau sur le milieu réactionnel puis l'on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée et lavée à l'eau puis par de la saumure. Elle est finalement séchée sur sulfate de magnésium anhydre et  
30 concentrée sous vide.

Le produit brut est éventuellement purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au produit final attendu).

1.10) Méthode J : Préparation de carbamates à partir d'un chloroformate.



5

Composé 1

Composé 1 (4-(2-amino-ethyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione)

10 Dans un ballon, on place 0.890 mmol de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride dans 0.8 mL d'éthanol absolu. On ajoute 0.890 mmol d'éthylènediamine et le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes puis à reflux pendant 2h30. Après retour à  
15 température ambiante, le mélange est mis à 0°C pendant 2 heures. Le précipité formé est filtré et rincé avec un peu d'éthanol froid. Le filtrat est concentré sous vide et l'on récupère un solide blanc (64%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 2.57 (t, 4H) ; 2.97  
20 (m, 2H) ; 3.32 (t, 2H) ; 4.67 (s, 2H)

ESI-MS m/z 211 [M+H]<sup>+</sup>

A une solution de 0.475 mmol du composé 1 dans 1 mL de dichlorométhane à 0°C, on ajoute une solution de 0.571 mmol d'un chloroformiate et de 0.475 mmol de diisopropylamine  
25 dans 1 mL de dichlorométhane. La réaction se déroule pendant 18h à température ambiante, puis le milieu réactionnel est lavé 2 fois avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est trituré dans de l'éther diéthylique ; si  
30 un précipité se forme, celui-ci est filtré, sinon l'éther diéthylique est évaporé sous vide.

Le produit est utilisé sans purification ultérieure.

1.11) Méthode K : Préparation d'urées.

5 Dans un ballon, on solubilise 0.480 mmol du composé 1  
dans 4 mL de dichlorométhane. On refroidit le milieu  
réactionnel à 0°C et on ajoute goutte à goutte 0.480 mmol  
d'un isocyanate. La réaction se poursuit à température  
ambiante pendant 30 minutes. Le précipité formé est filtré  
10 et rincé avec du dichlorométhane. Le produit est utilisé  
sans purification supplémentaire.

1.12) Méthode L : Préparation d'esters.



15

On place dans un ballon 0.947 mmol d'un alcool, 1.04  
mmol d'un acide, 1.04 mmol de N-ethyl-N'-(3-  
dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride et 0.284 mmol  
20 de 4-dimethylaminopyridine dans 4 mL de dichlorométhane.  
Après 20h à température ambiante, on ajoute de l'eau sur le  
milieu réactionnel et l'on extrait 2 fois avec de l'acétate  
d'éthyle. La phase organique est lavée par de la saumure.  
Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium anhydre et  
25 concentrée sous vide.

Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie  
sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou  
toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au  
produit final attendu), éventuellement par recristallisation  
30 dans un alcool ou par HPLC semi-préparative en phase inverse

(colonne C18 – mode isocratique H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN dans des proportions adaptées au produit final attendu).

1.13) Méthode M : Préparation de sulfonamides.

5

Dans un ballon, on solubilise 0.480 mmol du composé 1 dans 15 mL de dichlorométhane puis on ajoute 1.2 mmol de triéthylamine. Le milieu réactionnel est placé à 0°C et on ajoute lentement une solution de 0.480 mmol d'un chlorure de sulfonyle dans 1.5 mL de dichlorométhane. La réaction se poursuit à température ambiante pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est lavé 2 fois avec de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium dans l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous vide. Le produit est utilisé sans purification supplémentaire.

10

15

1.14) Méthode N : Préparation d'amides par la voie chlorure d'acide.

20

On place dans un ballon 0.625 mmol d'un acide, 1.88 mmol de chlorure de thionyle et 3 gouttes de N,N-diméthylformamide dans 4 mL de toluène. Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous vide et co-évaporé 2 fois au toluène. Le résidu obtenu est solubilisé dans 4 mL de toluène et l'on ajoute 0.625 mmol d'une amine. Après 4 heures à reflux, le précipité éventuellement formé est filtré, sinon le milieu réactionnel est concentré sous vide.

25

30

Le produit peut être purifié si nécessaire par recristallisation dans un alcool ou par HPLC semi-préparative en phase inverse (colonne C18 – mode isocratique

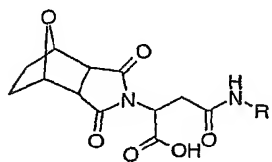
H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN dans des proportions adaptées au produit final attendu).

5 1.15) Méthode O : Préparation d'amides à l'aide d'un carbodiimide.

On place dans un ballon 0.664 mmol d'un acide, 0.603 mmol d'une amine, 0.664 mmol de N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride et 0.180 mmol de 4-dimethylaminopyridine dans 4 mL de dichlorométhane. Lorsque la réaction est achevée, on ajoute de l'eau sur le milieu réactionnel et l'on extrait 2 fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par de la saumure. Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous vide.

Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au produit final attendu), éventuellement par recristallisation dans un alcool ou par HPLC semi-préparative en phase inverse (colonne C18 – mode isocratique H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN dans des proportions adaptées au produit final attendu).

25 1.16) Méthode P : Préparation d'amides dérivés de l'acide aspartique.

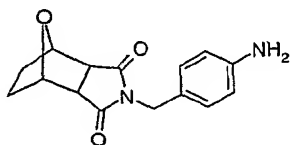


Dans un ballon, on place 0.566 mmol de 4-(2,5-dioxo-tetrahydro-furan-3-yl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione (Ref 2) et 0.566 mmol

d'une amine dans 2 mL de toluène. On chauffe à reflux pendant 5 heures et après refroidissement, le précipité formé est filtré et lavé au toluène.

Le produit obtenu ne nécessite pas de purification en général, il peut être purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au produit final attendu) ou par HPLC semi-préparative en phase inverse (colonne C18 - mode isocratique H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN dans des proportions adaptées au produit final attendu).

1.17) Méthode Q : amides du 4-(4-amino-benzyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione (Composé 2).



Composé 2

Un mélange de 4.1 mmol de l'exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride et de 4.1 mmol de 4-aminobenzylamine dans 4 mL de N,N-diméthylformamide est chauffé à reflux pendant 5 heures. Après retour à température on ajoute de l'acétate d'éthyle et on lave 3 fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. On lave la phase aqueuse 2 fois à l'acétate d'éthyle. Le pH de la phase aqueuse est alors ajusté à 8-10 par addition d'une solution de soude. Elle est ensuite extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par de la saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, on concentre sous vide. Le solide orange (58%) obtenu est utilisé sans purification supplémentaire.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}^6$ )  $\delta$  1.62 (s, 4H) ; 3.05 (s, 2H) ; 4.32 (s, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 5.01 (s, 2H) ; 6.46 (d, 2H) ; 6.88 (d, 2H)

ESI-MS  $m/z$  273  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 L'amide est préparé en plaçant dans un ballon 0.700 mmol du composé 2, 0.807 mmol d'un acide, 0.807 mmol de N-ethyl-N'-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride et 0.210 mmol de 4-diméthylaminopyridine dans 10 mL de dichlorométhane. Après 24 heures à température ambiante, le  
10 précipité formé est filtré et repris dans du dichlorométhane.

Le produit est utilisé sans purification supplémentaire.

15 1.18) Méthode R : Préparation des chlorhydrates.

Le composé à salifier est dissout dans un minimum de dichlorométhane, en ajoutant si nécessaire un peu de méthanol. A  $0^\circ\text{C}$ , on ajoute goutte-à-goutte un excès d'une  
20 solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther diéthylique et on agite 2 heures à température ambiante. Le précipité formé est filtré et lavé 3 fois par de l'éther diéthylique puis séché sous vide à  $80^\circ\text{C}$ .

25 1.19) Méthode S : Préparation des méthanesulfonates.

On dissout 0.1 mmol du composé à salifier dans 0.2 mL de dichlorométhane et l'on verse goutte-à-goutte une solution d'un équivalent d'acide méthanesulfonique dans 0.7  
30 mL de dichlorométhane et une goutte de méthanol. On agite à température ambiante pendant 30 minutes et le milieu réactionnel est versé dans 1.5 mL d'éther diéthylique. Le précipité formé est filtré et lavé par de l'éther diéthylique puis séché sous vide à  $40^\circ\text{C}$ .

### 1.20) Méthode T .

Un mélange de 0.309 mmol du composé S173-2 et de 0.618  
5 mmol d'anisole est placé dans 2.5 mL d'une solution à 20%  
d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane. La  
réaction est conduite à température ambiante pendant 5h30.  
Après addition de 0.1 mL d'acide trifluoroacétique, la  
réaction se poursuit à température ambiante pendant 2  
10 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide, co-  
évaporeré 2 fois au toluène. Le résidu est dissout dans de  
l'acétate d'éthyle, puis on lave la phase organique ainsi  
obtenue par 2 fois une solution de soude 1N et par de la  
saumure. On sèche sur sulfate de magnésium anhydre et on  
15 concentre sous vide.

Le produit est purifié par chromatographie sur gel de  
silice (éluant : dichlorométhane/méthanol).

### 1.21) Méthode U .

20

Dans un tube scellé, on place 0.6 mmol d'un dérivé  
pyridinique, 100 µL d'une solution de peroxyde d'hydrogène à  
35% dans l'eau et 3 mL d'acide acétique glacial. On chauffe  
à 70°C pendant 3 à 4 jours. Après refroidissement, le  
25 solvant est concentré sous vide et le résidu obtenu est  
purifié par flash chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 96/4).

### B) Préparation des intermédiaires.

#### 2.1) Préparation des alcools intermédiaires.

30

##### 2.1.1) Méthode A1.

A une suspension 35.7 mmol de exo-7-  
oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride dans 25  
mL d'éthanol absolu, on ajoute 35.7 mmol d'un amino-alcool.  
Le mélange est chauffé à reflux pendant 3h30, puis placé à



0°C pendant 2h30. Le précipité blanc formé est filtré et rincé à de l'éthanol absolu froid et séché sous vide à 80°C. Si aucun précipité ne se forme, le milieu réactionnel est concentré sous vide. Le produit obtenu est utilisé sans purification.

#### 2.1.2) Méthode B1.

Un mélange de 10 mmol d'un amino-alcool dans 16 mL de N,N-diméthylformamide et de 10 mmol de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride est chauffé à reflux pendant 5h. Après retour à température ambiante, on ajoute de l'acétate d'éthyle au milieu réactionnel et on lave la phase organique par 3 fois une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est extraite 2 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis par de l'eau, puis finalement par de la saumure. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est utilisé sans purification.

#### 2.1.3) Méthode C1.

Un mélange de 1.071 mmol d'un amino-alcool, de 1.19 mmol de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride et de 2.14 mmol de triéthylamine dans 3.5 mL de toluène est chauffé au reflux pendant 24h. Après retour à température ambiante, on ajoute de l'acétate d'éthyle au milieu réactionnel et on lave la phase organique par 3 fois une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis par de l'eau et finalement par de la saumure. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est utilisé sans purification.

#### 2.1.4) Méthode D1.

Un mélange de 1.28 mmol d'un amino-alcool et de 1.19 mmol de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride dans 2 mL d'acide acétique glacial est chauffé à reflux pendant 1h. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous vide, puis co-évapouré 2 fois avec du toluène et une fois avec du dichlorométhane. Le produit brut obtenu est utilisé sans purification.

#### 2.1.5) Méthode E1.

Mode opératoire identique à la méthode B1 à la différence que 2 équivalents de triéthylamine sont ajoutés.

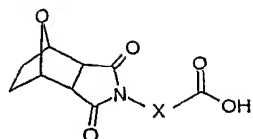
#### 2.1.6) Méthode F1.

Un mélange de 1.2 mmol d'un anhydride et de 1.1 mmol de 3-amino-2,2-diméthyl-propan-1-ol dans 6 mL de toluène est chauffé à reflux pendant 15 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé par de la saumure puis séché sur sulfate de magnésium anhydre. On concentre sous vide ; le produit obtenu est utilisé sans purification.

#### 2.1.7) Méthode G1.

Un mélange de 1.1 mmol d'un anhydride et de 1.1 mmol de 3-amino-2,2-diméthyl-propan-1-ol dans 5 mL de N,N-diméthylformamide est chauffé à reflux pendant 5 heures. Après retour à température ambiante, on rajoute de l'acétate d'éthyle, on lave 3 fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium dans l'eau, puis par de l'eau, puis par de la saumure. On sèche ensuite sur sulfate de magnésium anhydre et l'on concentre sous vide ; le produit obtenu est utilisé sans purification.

### 2.2) Préparation des acides intermédiaires.



### 2.2.1) Méthode H1.

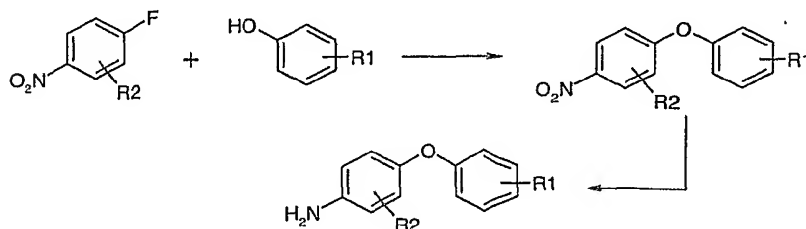
Un mélange de 17.8 mmol de *exo*-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride et de 17.8 mmol d'un amino-acide est chauffé jusqu'à ce que l'on observe une fusion des deux produits. Le chauffage se poursuit jusqu'à prise en masse du milieu réactionnel. Après 10 minutes supplémentaires, le milieu réactionnel est mis à température ambiante, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle et filtré. Le produit est utilisé sans purification supplémentaire.

### 2.2.2) Méthode I1.

Un mélange de 5.95 mmol de *exo*-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride et de 6.45 mmol d'un amino-acide dans 9.5 mL d'acide acétique glacial est chauffé à reflux. Après disparition des produits de départ et retour à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous vide et co-évapouré 2 fois au toluène. Le produit est utilisé brut sans purification.

## 2.3) Préparation des amines intermédiaires.

### 2.3.1) Méthode J1.



Dans un mélange de 21 mmol d'un phénol dans 55 mL de DMSO, de 22 mmol de tert-butyrate de potassium, on ajoute une solution de 4-fluoronitrobenzène dans 18 mL de DMSO. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 1 heure à 100 °C.

5 Après retour à température ambiante, on ajoute 80 mL de dichlorométhane et 80 mL d'une solution aqueuse de soude 1N. Après décantation et séparation, la phase organique est extraite une nouvelle fois par une solution aqueuse de soude 1N, lavée par de la saumure puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. On concentre sous vide et l'on co-évapore à l'éther. Le composé brut obtenu est généralement engagé sans purification.

10

Un mélange de 7.04 mmol du composé nitro précédemment préparé, de 35 mmol de chlorure d'étain (II) et de 70.4 mmol d'eau dans 17 mL d'éthanol absolu est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur de la glace et basifié avec une solution de soude à 30%. Le précipité formé est filtré et lavé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est extrait 2 fois à l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée par de la saumure, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. On concentre sous vide et le produit obtenu est purifié si nécessaire par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol ou toluène/acétate d'éthyle dans des proportions adaptées au produit final attendu).

15

20

25

Les amines suivantes ont été préparées par cette méthode :

4-(3,4-Dichloro-phénoxy)-phénylamine à partir de 3,4-dichlorophénol ;

30 4-(4-Chloro-phénoxy)-2-méthyl-phénylamine à partir de 4-chlorophénol et de 5-fluoro-2-nitrotoluène ;

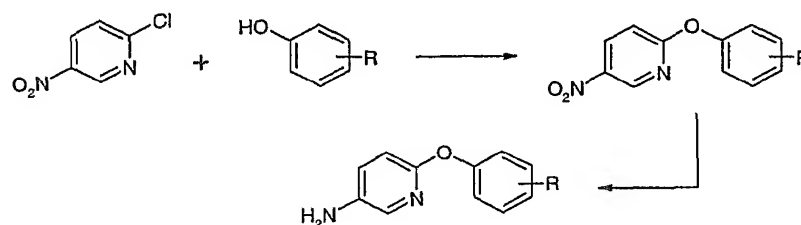
4-(4-Trifluorométhyl-phénoxy)-phénylamine à partir de 4-(trifluorométhyl)phénol ;

4-p-Tolyloxy-phénylamine à partir de p-crésol ;

4-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phénoxy)-phénylamine à partir de 4-chloro-3-(trifluorométhoxy)phénol.

2.3.2) Méthode K1.

5



Mode opératoire identique à la méthode J1 à la différence que l'on utilise de la 2-chloro-5-nitropyridine à la place du 4-fluoronitrobenzène.

10 Les amines suivantes ont été préparées par cette méthode :

6-(4-Methoxy-phénoxy)-pyridin-3-ylamine à partir de 4-méthoxyphénol ;

15 6-(3-Chloro-phénoxy)-pyridin-3-ylamine à partir de 3-chlorophénol ;

6-(4-Chloro-phénoxy)-pyridin-3-ylamine à partir de 4-chlorophénol ;

6-Phénoxy-pyridin-3-ylamine à partir de phénol ;

20 6-(4-trifluorométhyl-phénoxy)-pyridin-3-ylamine à partir de 4-(trifluorométhyl)phénol ;

6-(3-trifluorométhyl-phénoxy)-pyridin-3-ylamine à partir de 3-(trifluorométhyl)phénol ;

4-(5-Amino-pyridin-2-yloxy)-benzonitrile à partir de 4-cyanophénol ;

25 6-(3,4-Dichloro-phénoxy)-pyridin-3-ylamine à partir de 3,4-dichlorophénol ;

6-(4-Fluoro-phénoxy)-pyridin-3-ylamine à partir de 4-fluorophénol ;

30 4-(4-Chloro-phénoxy)-pyridin-3-ylamine à partir de 4-chlorophénol et de 4-chloro-3-nitropyridine ;

4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-phénylamine à partir de 4-nitrophénol et de 2,5-dichloropyridine.

2.3.3) Méthode décrite (Ref 3).

Autres amines préparées selon la présente méthode :

5 4-Benzothiazol-2-yl-phénylamine :

Ce composé a été préparé par réaction entre l'acide 4-aminobenzoïque et le 2-aminothiophénol ;

4-Benzooxazol-2-yl-phénylamine

10 Ce composé a été préparé par réaction entre l'acide 4-aminobenzoïque et le 2-aminophénol ;

4-Benzothiazol-2-yl-2-méthyl-phénylamine

Ce composé a été préparé par réaction entre l'acide 4-amino-3-méthylbenzoïque et le 2-aminophénol ;

4-(6-Méthyl-benzooxazol-2-yl)-phénylamine

15 Ce composé a été préparé par réaction entre l'acide 4-aminobenzoïque et le 6-amino-m-crésol.

2.3.4) Méthode L1.

Dans un ballon 6.66 mmol de (3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetic acid (voir Intermédiaire  
20 28) dans 20 mL de toluène ; on ajoute 19.98 mmol de chlorure de thionyle et 3 gouttes de N,N-diméthylformamide. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3h30 et le milieu est concentré sous vide et co-évaporé 3 fois au toluène. Ce composé est engagé tel quel dans la réaction  
25 suivante.

Dans un ballon on place 10.97 mmol d'éthanolamine dans 3 mL de dichlorométhane et on ajoute lentement sous agitation une solution du chlorure d'acide précédemment préparé en solution dans 15 mL de dichlorométhane. On agite  
30 une nuit à température ambiante et le précipité formé est filtré, lavé au dichlorométhane. Le produit est purifié par cristallisation dans l'acétate d'éthyle.

3) Description des intermédiaires.

Intermédiaire 1 :

Préparé à partir d'éthanolamine et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon  
5 une méthode décrite (Ref 4).

Intermédiaire 2 :

Préparé à partir de 3-aminopropan-1-ol selon la méthode  
A1.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.52-1.56 (m, 6H) ; 3.01 (s, 2H) ;  
3.34-3.44 (m, 4H) ; 4.46 (t, 1H) ; 4.68 (s, 2H)

Intermédiaire 3 :

Préparé à partir de 4-aminobutan-1-ol selon la méthode  
15 A1.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.30-1.35 (m, 2H) ; 1.43-1.49 (m,  
2H) ; 1.62 (s, 4H) ; 3.01 (s, 2H) ; 3.30-3.36 (m, 4H) ; 4.39  
(t, 1H) ; 4.68 (s, 2H)

20 Intermédiaire 4 :

Préparé à partir de 5-aminopentan-1-ol selon la méthode  
A1.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.12-1.40 (m, 8H) ; 1.63 (s, 2H) ;  
3.02 (s, 2H) ; 3.33 (m, 5H) ; 4.68 (s, 2H)

25

Intermédiaire 5 :

Préparé à partir de 6-aminohexan-1-ol selon la méthode  
A1.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.28-1.44 (m, 8H) ; 1.62 (s, 4H) ;  
2.56 (t, 1H) ; 3.01 (s, 2H) ; 3.43 (m, 4H) ; 4.68 (s, 2H)

Intermédiaire 6 :

Préparé à partir de 7-aminoheptan-1-ol (cf. ci-dessous)  
selon la méthode A1.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.03-1.62 (m, 14H) ; 2.50 (s, 2H) ; 2.94 (m, 2H) ; 3.29-3.47 (m, 2H) ; 3.93-3.98 (m, 1H) ; 4.67 (s, 2H)

5        7-Amino-heptan-1-ol

Ce composé a été préparé à partir d'acide 7-aminoheptanoïque par réduction au complexe borane-tétrahydrofurane selon une méthode décrite (Ref 5).

10        Intermédiaire 7 :

Préparé à partir de 8-amino-octan-1-ol (décrit ci-dessous) selon la méthode A1.

15         $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.12-1.62 (m, 12H) ; 1.66 (s, 4H) ; 2.99 (s, 2H) ; 3.28-3.38 (m, 4H) ; 3.96-4.39 (m, 1H) ; 4.67 (s, 2H)

8-Amino-octan-1-ol

20        Ce composé a été préparé à partir d'acide 8-amino-octanoïque par réduction au complexe borane-tétrahydrofurane selon une méthode décrite (Ref 5).

Intermédiaire 8 :

Préparé à partir de 12-aminododecan-1-ol (décrit ci-dessous) selon la méthode A1.

25         $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.14-1.60 (m, 20H) ; 1.62 (s, 4H) ; 2.50 (s, 2H) ; 2.99 (s, 2H) ; 3.29-3.37 (m, 2H) ; 4.32 (m, 1H) ; 4.67 (s, 2H)

12-Amino-dodecan-1-ol

30        Ce composé a été préparé à partir d'acide 12-aminododécanoïque par réduction au complexe borane-tétrahydrofurane selon une méthode décrite (Ref 5).

Intermédiaire 9 :



Préparé à partir de 2-(2-amino-ethoxy)-ethanol selon la méthode A1.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63 (m, 4H) ; 3.04 (s, 2H) ; 3.33-3.51 (m, 8H) ; 4.51 (t, 1H) ; 4.68 (s, 2H)

5

Intermédiaire 10 :

Préparé à partir de 4-(2-amino-3-hydroxy-propyl)-phenol hydriodide (voir ci-dessous) selon la méthode C1.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.59 (s, 4H) ; 2.77-2.93 (m, 4H) ;  
10 3.89-3.77 (m, 2H) ; 4.02-4.10 (m, 1H) ; 4.60 (d, 2H) ; 4.81 (t, 1H) ; 6.60 (d, 2H) ; 6.87 (d, 2H) ; 9.13 (s, 1H)

4-(2-amino-3-hydroxy-propyl)-phenol hydriodide

Ce composé a été préparé par réduction de la L-tyrosine  
15 selon une méthode décrite (Ref 6).

Intermédiaire 11 :

Préparé à partir de 2-amino-3-phenyl-propan-1-ol selon la méthode B1.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.58 (s, 4H) ; 2.93-3.00 (m, 4H) ;  
20 3.58-3.78 (m, 2H) ; 4.16-4.20 (m, 1H) ; 4.58 (d, 2H) ; 4.88 (t, 1H) ; 7.08-7.25 (m, 5H)

Intermédiaire 12 :

25 Préparé à partir de 2-amino-3-(4-chloro-phenyl)-propan-1-ol selon la méthode B1.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.58 (s, 4H) ; 2.91-2.97 (m, 4H) ;  
3.58-3.75 (m, 2H) ; 4.00-4.14 (m, 1H) ; 4.57 (d, 2H) ; 4.90 (t, 1H) ; 7.10 (d, 2H) ; 7.26 (d, 2H)

30

Intermédiaire 13 :

Préparé à partir de 2-amino-3-(1H-indol-3-yl)-propan-1-ol selon la méthode B1.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.61 (s, 4H) ; 3.59–3.86 (m, 4H) ; 4.19–4.26 (m, 2H) ; 4.02–4.29 (m, 1H) ; 4.65 (d, 2H) ; 6.96–7.08 (m, 3H) ; 7.31 (d, 1H) ; 7.48 (d, 1H) ; 10.79 (s, 1H)

5      Intermédiaire 14 :

Préparé à partir de 2-amino-2-methyl-propan-1-ol selon la méthode B1.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.39 (s, 6H) ; 1.60 (s, 4H) ; 2.87 (s, 2H) ; 3.61 (d, 2H) ; 4.68–4.70 (m, 3H)

10

Intermédiaire 15 :

Préparé à partir de 3-amino-2,2-dimethyl-propan-1-ol selon la méthode B1.

15       $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.73 (s, 6H) ; 1.65 (m, 4H) ; 3.02–3.23 (m, 6H) ; 4.48 (t, 1H) ; 4.68 (s, 2H)

Intermédiaire 16 :

Préparé à partir de 3-amino-3-phenyl-propan-1-ol selon la méthode B1.

20       $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.62 (s, 4H) ; 2.16–2.46 (m, 2H) ; 3.02 (t, 2H) ; 3.40 (m, 2H) ; 4.53 (t, 1H) ; 4.69 (s, 2H) ; 5.23–5.28 (m ; 1H) ; 7.25–7.31 (m, 5H)

Intermédiaire 17 :

25      Préparé à partir de 2-amino-5-hydroxy-pentanoic acid methyl ester (voir ci-dessous) selon la méthode B1.

ESI-MS  $m/z$  298  $[\text{M}+\text{H}]^+$

2-Amino-5-hydroxy-pentanoic acid methyl ester

30      Ce composé a été préparé par déprotection à l'hydrogène du 2-benzyloxycarbonylamino-5-hydroxy-pentanoic acid methyl ester (voir ci-dessous).

2-benzyloxycarbonylamino-5-hydroxy-pentanoic acid  
methyl ester

Ce composé a été préparé par réduction du 2-benzyloxycarbonylamino-pentanedioic acid 1-methyl ester (Z-Glu-OMe) commercial selon une méthode décrite (Ref 7).

Intermédiaire 18 :

Préparé à partir de (4-aminomethyl-phenyl)-methanol (cf. ci-dessous) selon la méthode B1.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 3.10 (s, 2H) ; 4.46 (m, 4H) ; 4.72 (s, 2H) ; 5.14 (t, 1H) ; 7.15 (d, 2H) ; 7.24 (d, 2H)

(4-Aminomethyl-phenyl)-methanol

Ce composé a été préparé à partir de 4-cyanobenzaldéhyde par réduction à l'hydrure de lithium et d'aluminium selon une méthode décrite (Ref 8).

Intermédiaire 19 :

Préparé à partir de (3-aminomethyl-phenyl)-methanol (décrit ci-dessous) selon la méthode B1.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65 (s, 4H) ; 3.11 (s, 2H) ; 4.46 (m, 4H) ; 4.73 (s, 2H) ; 5.13-5.20 (m, 1H) ; 7.03-7.28 (m, 4H)

(3-Aminomethyl-phenyl)-methanol

Ce composé a été préparé à partir de 3-cyanobenzaldéhyde par réduction à l'hydrure de lithium et d'aluminium selon une méthode décrite (Ref 8).

Intermédiaire 20 :

Préparé à partir de (2-aminomethyl-phenyl)-methanol (décrit ci-dessous) selon la méthode B1.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.67 (s, 4H) ; 3.14 (s, 2H) ; 4.59 (s, 4H) ; 4.76 (s, 2H) ; 5.17 (t, 1H) ; 6.97-7.38 (m, 4H)

(2-Aminomethyl-phenyl)-methanol

5 Ce composé a été préparé à partir de 2-cyanobenzaldéhyde par réduction à l'hydrure de lithium et d'aluminium selon une méthode décrite (Ref 8).

Intermédiaire 21 :

10 Préparé à partir de trans-4-amino-cyclohexanol selon la méthode D1.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.19 (m, 2H) ; 1.39 (m, 2H) ; 1.61 (s, 4H) ; 1.87 (s, 3H) ; 1.99-2.09 (m, 2H) ; 2.95 (s, 2H) ; 3.37 (m, 1H) ; 3.74 (m, 1H) ; 4.66 (s, 2H)

15

Intermédiaire 22 :

Préparé à partir de trans-2-amino-cyclohexanol hydrochloride selon la méthode E1.

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.14-1.41 (m, 4H) ; 1.63 (s, 6H) ; 1.87-1.94 (m, 2H) ; 2.90-2.99 (m, 2H) ; 3.52-3.61 (m, 1H) ; 3.98 (m, 1H) ; 4.66 (s, 2H) ; 4.73 (d, 1H)

Intermédiaire 23 :

25 Préparé à partir de l'intermédiaire 28 selon la méthode L1.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 3.08-3.14 (m, 4H) ; 3.35-3.41 (m, 2H) ; 3.95 (s, 2H) ; 4.70 (s, 3H) ; 8.10 (t, 1H)

30 Intermédiaire 24 :

Préparé à partir d'anhydride succinique selon la méthode F1.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.76 (s, 6H) ; 2.65 (s, 4H) ; 3.11 (d, 2H) ; 3.25 (s, 2H) ; 4.46 (t, 1H)

Intermédiaire 25 :

Préparé à partir d'anhydride 3,4,5,6-tetrahydrophthalique selon la méthode F1.

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89 (s, 6H) ; 1.76-1.80 (m, 4H) ; 2.33-2.35 (m, 4H) ; 2.41-2.44 (m, 1H) ; 3.13 (s, 2H) ; 3.35 (s, 2H)

ESI-MS m/z 238  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Intermédiaire 26 :

Préparé à partir d'anhydride endo-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-dicarboxylique selon la méthode G1.

ESI-MS m/z 264  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Intermédiaire 27 :

Ce composé est synthétisé selon une méthode usuelle en partant de 3-amino-2,2-diméthyl-propan-1-ol et de di-tert-butyl dicarbonate (Ref 16).

20 Intermédiaire 28 :

Préparé selon une méthode décrite par fusion entre la glycine et le exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride (Ref 9).

25 Intermédiaire 29 :

(Ref 10)

Préparé selon une méthode décrite par fusion entre la bêta-alanine et le exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride (Ref 9).

30

Intermédiaire 30 :

(Ref 11)

Préparé selon une méthode décrite par fusion entre le 4-aminobutyric acid et le exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride (Ref 9).

5        Intermédiaire 31 :

Préparé à partir de 5-aminovaleric acid et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon la méthode H1.

10         $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.43 (s, 4H) ; 1.63 (s, 4H) ; 2.20 (s, 2H) ; 3.01 (s, 2H) ; 3.32 (s, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 12.02 (s, 1H)

Intermédiaire 32 :

15        Préparé à partir de 6-aminocaproic acid et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon la méthode H1.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.15-1.52 (m, 6H) ; 1.62 (m, 4H) ; 2.16 (t, 2H) ; 3.01 (s, 2H) ; 3.31 (m, 2H) ; 4.68 (s, 2H)

20        Intermédiaire 33 :

Préparé à partir de glycylglycine et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon la méthode H1.

25         $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.65 (s, 4H) ; 3.12 (s, 2H) ; 3.76 (d, 2H) ; 4.00 (s, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 8.44 (t, 1H)

Intermédiaire 34 :

(Ref 12)

30        Préparé à partir de 4-aminobenzoic acid et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon une méthode décrite (Ref 13).

Intermédiaire 35 :

Préparé à partir de 3-(4-aminophenyl)propionic acid et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon la méthode I1.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69 (s, 4H) ; 2.56 (t, 2H) ; 2.86  
5 (t, 2H) ; 3.17 (s, 2H) ; 4.79 (s, 2H) ; 7.09 (d, 1H) ; 7.33 (d, 2H)

Intermédiaire 36 :

Préparé à partir de 3-(3-aminophenyl)propionic acid et  
10 de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon la méthode I1.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.70 (s, 4H) ; 2.54 (t, 2H) ; 2.85 (t, 2H) ; 3.18 (s, 2H) ; 4.80 (s, 2H) ; 7.00-7.39 (m, 4H)

15 Intermédiaire 37 :

Préparé à partir de 3-aminobenzoic acid et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon la méthode I1.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.71 (s, 4H) ; 3.21 (s, 2H) ; 4.82  
20 (s, 2H) ; 7.46-7.99 (m, 4H)

Intermédiaire 38 :

Préparé à partir de 4-aminophenylacetic acid et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon  
25 la méthode I1.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.70 (s, 4H) ; 3.18 (s, 2H) ; 3.62 (d, 2H) ; 4.80 (s, 2H) ; 7.13 (d, 2H) ; 7.36 (d, 2H)

Intermédiaire 39 :

30 Préparé à partir de 4-(4-aminophenyl)butyric acid et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon la méthode I1.

ESI-MS m/z 330 [M+H]<sup>+</sup>

Intermédiaire 40 :

Préparé à partir de 3-aminophenylacetic acid et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon la méthode I1.

5 ESI-MS m/z 302 [M+H]<sup>+</sup>

Intermédiaire 41 :

Préparé à partir de 4-(aminomethyl)benzoic acid et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon la méthode I1.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.66 (s, 4H) ; 3.12 (s, 2H) ; 4.61 (s, 2H) ; 4.74 (s, 2H) ; 7.30 (d, 2H) ; 7.87 (d, 2H)

Intermédiaire 42 :

15 Préparé à partir de 6-aminomethyl-nicotinic acid hydrochloride (Ref 14) et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon la méthode I1.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.67 (s, 4H) ; 3.18 (s, 2H) ; 4.74 (m, 4H) ; 7.34 (d, 1H) ; 8.22 (d, 1H) ; 8.97 (s, 1H)

20

Intermédiaire 43 :

Préparé à partir de 4-(2-aminoethyl)benzoic acid et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon la méthode I1.

25 ESI-MS m/z 316 [M+H]<sup>+</sup>

Intermédiaire 44 :

Préparé à partir de trans-4-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon la méthode I1.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.87-0.96 (m, 2H) ; 1.16-1.21 (m, 2H) ; 1.62 (s, 4H) ; 1.87 (m, 4H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.17 (d, 2H) ; 4.69 (s, 2H)



ESI-MS m/z 308 [M+H]<sup>+</sup>

Intermédiaire 45 :

Ce composé a été préparé à partir de L-tyrosine et de  
5   exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride  
selon une méthode décrite (Ref 15).

Intermédiaire 46 :

Ce composé a été préparé à partir de L-phenylalanine et  
10   de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride  
selon une méthode décrite (Ref 15).

Intermédiaire 47 :

Ce composé a été préparé à partir de L-tryptophane et  
15   de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride  
selon une méthode décrite (Ref 15).

Intermédiaire 48 :

Ce composé a été préparé à partir de D-tryptophane et  
20   de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride  
selon une méthode décrite (Ref 15).

Intermédiaire 49 :

Ce composé a été préparé à partir de 1-methyl-D-  
25   tryptophane et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-  
dicarboxylic anhydride selon une méthode décrite (Ref 15).

Intermédiaire 50 :

Ce composé a été préparé à partir de L-histidine et de  
30   exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride  
selon une méthode décrite (Ref 15).

Intermédiaire 51 :

Ce composé a été préparé à partir de L-alanine et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon une méthode décrite (Ref 15).

5        Intermédiaire 52 :

Ce composé a été préparé à partir de DL-leucine et de exo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic anhydride selon une méthode décrite (Ref 15).

10       C) Description des produits finaux.

4.1) Composés préparés à partir l'intermédiaire 1 par la méthode A.

15       Exemple 1 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de phenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 3.06 (s, 2H) ; 3.65 (t, 2H) ; 4.15 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 6.96-7.44 (m, 5H) ;  
20 9.60 (s, 1H)

ESI-MS m/z 331 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 2 :

25 Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de p-tolyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 2.09 (s, 3H) ; 3.05 (s, 2H) ; 3.64 (t, 2H) ; 4.13 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.07 (d, 2H) ; 7.31 (m, 2H) ; 9.49 (s, 1H).

ESI-MS m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>

30

Exemple 3 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 3-methoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 3.05 (s, 2H) ; 3.64 (t, 2H) ; 3, 71 (s, 3H) ; 4.14 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 6.56-6.59 (m, 1H) ; 6.99-7.19 (m, 3H) ; 9.59 (s, 1H)

ESI-MS m/z 361  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Exemple 4 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 4-phenoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 3.06 (s, 2H) ; 3.65 (t, 2H) ; 4.15 (t, 2H) ; 4.70 (m, 2H) ; 6.93-7.46 (m, 9H) ; 9.62 (s, 1H)

ESI-MS m/z 423  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 5 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 2,3-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.64 (t, 2H) ; 4.15 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.32-7.53 (m, 3H) ; 9.21 (s, 1H)

20 ESI-MS m/z 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 6 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 4-nitrophenyl isocyanate selon la méthode A.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.63 (s, 4H) ; 3.06 (s, 2H) ; 3.68 (t, 2H) ; 4.22 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.66-7.75 (m, 2H) ; 8.18-8.24 (m, 2H) ; 10.36 (s, 1H)

ESI-MS m/z 376  $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 Exemple 7 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 3-nitrophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.63 (s, 4H) ; 3.06 (s, 2H) ; 3.68 (t, 2H) ; 4.21 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.55-7.60 (m, 1H) ; 7.80-7.88 (m, 2H) ; 8.41 (s, 1H) ; 10.17 (s, 1H)

ESI-MS m/z 376  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Exemple 8 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 2-chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.64 (t, 2H) ; 4.14 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.15-7.54 (m, 4H) ; 8.98 (s, 1H)

ESI-MS m/z 365  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 9 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 3-chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 3.06 (s, 2H) ; 3.65 (t, 2H) ; 4.17 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.05 (d, 1H) ; 7.27-7.38 (m, 2H) ; 7.57 (s, 1H) ; 9.84 (s, 1H)

20 ESI-MS m/z 365  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 10 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 2,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.64 (t, 2H) ; 4.14 (t, 2H) ; 4.67-4.78 (m, 2H) ; 7.39-7.64 (m, 3H) ; 9.11 (s, 1H)

ESI-MS m/z 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 Exemple 11 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,63 (s, 4H) ; 3.05 (s, 2H) ; 3.65 (s, 2H) ; 4.17 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.38-7.88 (m, 3 H) ; 9.96 (s, 1H)

ESI-MS m/z 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Exemple 12 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 3,5-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.63 (s, 4H) ; 3.06 (s, 2H) ; 3.66 (t, 2H) ; 4.18 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.22 (s, 1H) ; 7.55 (m, 2H) ; 10.04 (s, 1H)

ESI-MS m/z 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 13 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 4-fluorophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 3.05 (s, 2H) ; 3.64 (t, 2H) ; 4.15 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.11 (t, 2H) ; 7.44 (t, 2H) ; 9.65 (s, 1H)

20 ESI-MS m/z 349  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 14 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 4-methoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 3.05 (s, 2H) ; 3.63 (t, 2H) ; 3.70 (s, 3H) ; 4.12 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 6.83-7.34 (m, 4H) ; 9.40 (s, 1H)

ESI-MS m/z 361  $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 Exemple 15 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 4-isopropylphenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.17 (d, 6H) ; 1.64 (s, 4H) ; 2.82 (m, 1H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.64 (t, 2H) ; 4.14 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.12–7.34 (m, 4H) ; 9.49 (s, 1H)

ESI-MS m/z 373  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Exemple 16 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 4-chlorobenzenesulfonyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 2.84 (s, 2H) ; 3.52 (t, 2H) ; 4.09 (t, 2H) ; 4.64 (s, 2H) ; 7.71–7.87 (d, 2H) ; 7.88–7.91 (d, 2H), 12.26 (s, 1H)

ESI-MS m/z 429  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 17 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 1-naphthyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.65 (s, 4H) ; 3.05 (s, 2H) ; 3.68 (t, 2H) ; 4.18 (t, 2H) ; 4.72 (s, 2H) ; 7.46–7.56 (m, 4H) ; 7.75 (d, 1H) ; 7.91–7.94 (m, 1H) ; 8.04–8.08 (m, 1H) ; 9.50 (s, 1H)

ESI-MS m/z 381  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 18 :

25 Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 2-fluorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 349  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 19 :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 4-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 20 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 3-acetylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>

5      Exemple 21 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de benzyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.62 (s, 4H) ; 2.94 (s, 2H) ; 3.57 (t, 2H) ; 4.04 (t, 2H) ; 4.14 (d, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.16-  
10 7.34 (m, 5H) ; 7.65 (t, 1H)

ESI-MS m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 22 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 4-chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 23 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de m-tolyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 24 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de o-tolyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 25 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 2-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 399 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 26 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 4-ethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.11-1.22 (t, 3H) ; 1.64 (s, 4H) ;  
2.55 (s, 2H) ; 3.05 (s, 2H) ; 3.64 (t, 2H) ; 4.13 (t, 2H) ;  
5 4.70 (s, 2H) ; 7.09 (d, 2H) ; 7.33 (d, 2H) ; 9.50 (s, 1H)  
ESI-MS m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 27 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 4-biphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 28 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 3-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 3.06 (s, 2H) ; 3.67  
(t, 2H) ; 4.18 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.34 (d, 1H) ; 7.52  
(t, 1H) ; 7.69 (d, 1H) ; 7.86 (s, 1H) ; 9.99 (s, 1H)  
ESI-MS m/z 399 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 29 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de S(-)-1-phenylethyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 30 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 3-(methylthio)phenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 2.44 (s, 3H) ; 3.04  
30 (s, 2H) ; 3.65 (t, 2H) ; 4.15 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 6.87-  
7.39 (m, 4H) ; 9.64 (s, 1H)  
ESI-MS m/z 377 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 31 :



Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de cyclohexyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.10-1.20 (m, 4H) ; 1.64-1.68 (m, 10H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.19 (m, 1H) ; 3.54 (t, 2H) ; 3.97 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.01 (s, 1H)

ESI-MS m/z 337 [M+H]<sup>+</sup>

4.2) Composé préparé à partir de l'intermédiaire 1 par la méthode B.

10

Exemple 32 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 3,4-methylenedioxybenzylamine selon la méthode B.

ESI-MS m/z 389 [M+H]<sup>+</sup>

15

4.3) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 2 par la méthode A.

Exemple 33 :

20 Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-phenoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 1.78 (m, 2H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.47 (t, 2H) ; 4.02 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.93-7.49 (m, 9H) ; 9.63 (s, 1H)

25

ESI-MS m/z 437 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 34 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-isopropylphenyl isocyanate selon la méthode A.

30

ESI-MS m/z 387 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 35 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 413 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 36 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 2-  
5 fluorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 363 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 37 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 2,3-  
10 dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 413 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 38 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-  
15 chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 379 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 39 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 3-  
20 (methylthio)phenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 1.80 (t, 2H) ; 2.44  
(s, 3H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.46 (t, 2H) ; 4.01 (t, 2H) ; 4.69  
(s, 2H) ; 6.86-7.42 (m, 4H) ; 9.64 (s, 1H)

ESI-MS m/z 391 [M+H]<sup>+</sup>

25

Exemple 40 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 3-  
nitrophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 1.83 (t, 2H) ; 3.03  
30 (s, 2H) ; 3.48 (t, 2H) ; 4.06 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.59  
(t, 1H) ; 7.81-7.85 (t, 2H) ; 8.46 (s, 1H) ; 10.18 (s, 1H)

ESI-MS m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 41 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 3-trifluorométhylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 413 [M+H]<sup>+</sup>

5      Exemple 42 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-ethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.10-1.17 (m, 3H) ; 1.63 (s, 4H) ;  
1.75-1.82 (m, 2H) ; 2.56 (m, 2H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.34-3.49  
10 (m, 2H) ; 4.00 (m, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.09 (d, 2H) ; 7.36  
(d, 2H) ; 9.49 (s, 1H)

ESI-MS m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 43 :

15      Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-biphenyllyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 1.82 (t, 2H) ; 3.03  
(s, 2H) ; 3.36-3.51 (m, 2H) ; 4.04 (m, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ;  
7.29-7.65 (m, 9H) ; 9.73 (s, 1H)

20      ESI-MS m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 44 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-chloro-2-methyl isocyanate selon la méthode A.

25      ESI-MS m/z 393 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 45 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

30      <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 1.81 (t, 2H) ; 3.03  
(s, 2H) ; 3.46 (t, 2H) ; 4.03 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.39-  
7.43 (d, 1H) ; 7.54 (d, 1H) ; 7.78 (s, 1H) ; 9.99 (s, 1H)

ESI-MS m/z 413 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 46 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 3,5-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 413 [M+H]<sup>+</sup>

5

Exemple 47 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-fluorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 363 [M+H]<sup>+</sup>

10

Exemple 48 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de m-tolyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>

15

Exemple 49 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de p-tolyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 1.75-1,84 (m, 2H) ;  
20 2.23 (s, 3H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.46 (t, 2H) ; 4.00 (t, 2H) ;  
4.69 (s, 2H) ; 7.07 (d, 2H) ; 7.33 (d, 2H) ; 9.49 (s, 1H)

ESI-MS m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 50 :

25 Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 447 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 51 :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-butoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 417 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 52 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-cyanophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 370 [M+H]<sup>+</sup>

5      Exemple 53 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-benzylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 435 [M+H]<sup>+</sup>

10     Exemple 54 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-chloro-3-nitrophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>

15     Exemple 55 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-n-butylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 401 [M+H]<sup>+</sup>

20     Exemple 56 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-methoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 375 [M+H]<sup>+</sup>

25      4.4) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 2 par la méthode D.

Exemple 57 :

30      Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4,4'-oxybis(phenyl isocyanate) selon la méthode D.

ESI-MS m/z 703 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 58 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 1,4-phenylene diisocyanate selon la méthode D.

ESI-MS m/z 611 [M+H]<sup>+</sup>

- 5        4.5) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 3 par la méthode A.

Exemple 59 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-  
10 chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 393 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 60 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 2,3-  
15 dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 427 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 61 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-  
20 isopropylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 401 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 62 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-  
25 trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 427 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 63 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-  
30 phenoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55-1.66 (m, 8H) ; 3.03 (s, 2H) ;  
3.38 (t, 2H) ; 4.05 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.92-7.48 (m,  
9H) ; 9.63 (s, 1H)

ESI-MS m/z 451 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 64 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 3-nitrophenyl isocyanate selon la méthode A.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.56-1, 63 (m, 8H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.38 (t, 2H) ; 4.10 (t, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.57 (t, 2H) ; 7.79-7.87 (t, 1H) ; 8.45 (s, 1H) ; 10.18 (s, 1H)

ESI-MS m/z 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Exemple 65 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 3-(methylthio)phenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.54-1, 63 (m, 8H) ; 2.44 (s, 3H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.37 (t, 2H) ; 4.05 (t, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ;  
15 6.87-7.42 (m, 4H) ; 9.64 (s, 1H)

ESI-MS m/z 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 66 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 3-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 427  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 67 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-ethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 68 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-biphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 435  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 69 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.63 (m, 8H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.37 (t, 2H) ; 4.08 (s, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.38-7.42 (d, 1H) ; 7.53 (d, 1H) ; 7.77 (s, 1H) ; 9.98 (s, 1H)

ESI-MS m/z 427 [M+H] $^+$

Exemple 70 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-methoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53-1.63 (m, 8H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.07 (s, 3H) ; 3.37 (t, 2H) ; 4.02 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.85 (d, 2H) ; 7.34 (d, 2H) ; 9.40 (s, 1H)

ESI-MS m/z 389 [M+H] $^+$

Exemple 71 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-benzylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 449 [M+H] $^+$

Exemple 72 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-chloro-3-nitrophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 438 [M+H] $^+$

Exemple 73 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-chloro-2-methylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 407 [M+H] $^+$

Exemple 74 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-fluorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 377 [M+H] $^+$



Exemple 75 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de m-tolyl isocyanate selon la méthode A.

5 ESI-MS m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 76 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-chloro-3-trifluorométhylphényl isocyanate selon la méthode A.

10 ESI-MS m/z 461 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 77 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de p-tolyl isocyanate selon la méthode A.

15 ESI-MS m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 78 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-cyanophényl isocyanate selon la méthode A.

20 ESI-MS m/z 384 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 79 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-n-butylphényl isocyanate selon la méthode A.

25 ESI-MS m/z 415 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 80 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-butoxyphényl isocyanate selon la méthode A.

30 ESI-MS m/z 431 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 81 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de phényl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 82 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-  
5 benzyloxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 465 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 83 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 9H-fluoren-  
10 2-yl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 447 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 84 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-  
15 isocyanato-3-methyl-5-phenylisoxazole selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55-1.63 (m, 8H) ; 2.16 (s, 3H) ;  
3.03 (s, 2H) ; 3.33 (m, 2H) ; 4.06 (s, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ;  
7.55-7.80 (m, 5H) ; 9.15 (s, 1H)

ESI-MS m/z 440 [M+H]<sup>+</sup>

20

Exemple 85 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 2,3-  
dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.53-1.63 (m, 8H) ; 3.02 (s, 2H) ;  
25 3.37 (t, 2H) ; 4.02 (s, 2H) ; 4.19 (m, 4H) ; 4.68 (s, 2H) ;  
6.72-7.02 (m, 3H) ; 9.40 (s, 1H)

ESI-MS m/z 417 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 86 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 3-  
(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl isocyanateselon la méthode  
A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.54-1.87 (m, 16H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.37 (t, 2H) ; 3.68 (s, 3H) ; 4.02 (s, 2H) ; 4.69 (m, 3H) ; 6.82-7.14 (m, 3H) ; 9.37 (s, 1H)

ESI-MS m/z 473  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Exemple 87 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 2,6-dichloro-4-pyridyl isocyanate selon la méthode A.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.55-1.63 (m, 8H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.37 (t, 2H) ; 4.12 (s, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.50 (s, 2H) ; 10.61 (s, 1H)

ESI-MS m/z 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 88 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 2-(2-thienyl)ethyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 393  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 89 :

20 Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 3,5-dimethylisoxazol-4-yl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.53-1.63 (m, 8H) ; 2.08 (s, 3H) ; 2.24 (s, 3H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.37 (t, 2H) ; 4.02 (s, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 8.78 (s, 1H)

25 ESI-MS m/z 378  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 90 :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-(6-methyl-2-benzothiazolyl)phenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.57-1.63 (m, 8H) ; 2.45 (s, 3H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.39 (t, 2H) ; 4.10 (s, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.33-8.00 (m, 7H) ; 10.02 (s, 1H)

ESI-MS m/z 506  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 91 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 2-thienyl isocyanate selon la méthode A.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.54-1.63 (m, 8H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.37 (t, 2H) ; 4.08 (s, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.54-6.91 (m, 3H) ; 10.59 (s, 1H)

ESI-MS m/z 365  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Exemple 92 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 3-phenoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 451  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Exemple 93 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 6-isocyanato-2,2,4,4-tetrafluoro-1,3-benzodioxane selon la méthode A.

ESI-MS m/z 489  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

Exemple 94 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 1-adamantyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 417  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Exemple 95 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-yl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 435  $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

Exemple 96 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-tert-butylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 97 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-n-butyl-2-methylphenyl isocyanate selon la méthode A.

5 ESI-MS m/z 429 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 98 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-trifluoromethoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

10 ESI-MS m/z 443 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 99 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-(dimethylamino)phenyl isocyanate selon la méthode A.

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.53-1.63 (m, 8H) ; 2.51 (s, 6H) ;  
3.02 (s, 2H) ; 3.37 (t, 2H) ; 4.01 (s, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ;  
6.67 d, 2H) ; 7.24 (d, 2H) ; 9.02 (s, 1H)

ESI-MS m/z 402 [M+H]<sup>+</sup>

20 Exemple 100 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl-isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 417 [M+H]<sup>+</sup>

25 Exemple 101 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 3,5-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55 (s, 4H) ; 1.63 (s, 4H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.38 (t, 2H) ; 4.08 (t, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.20 (s, 1H) ; 7.51 (s, 2H) ; 10.07 (s, 1H)

30

ESI-MS m/z 427 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 102 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 5-méthyl-2-(trifluorométhyl)-3-furyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 431 [M+H]<sup>+</sup>

5      Exemple 103 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de cyclohexyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09-1.24 (m, 10H) ; 1.46-1.74 (m, 8H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.34 (t, 2H) ; 3.88 (t, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.00 (d, 1H)

ESI-MS m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 104 :

15      Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de tert-butyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.20 (s, 9H) ; 1.46 (m, 4H) ; 1.63 (s, 4H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.34 (t, 2H) ; 3.85 (t, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 6.81 (s, 1H)

ESI-MS m/z 339 [M+H]<sup>+</sup>

20

4.6) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 3 par la méthode B.

Exemple 105 :

25      Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-(4-chloro-phénoxy)-phénylamine selon la méthode B.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55-1.63 (m, 8H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.38 (t, 2H) ; 4.06 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.94-7.02 (m, 4H) ; 7.39 (d, 2H) ; 7.48 (d, 2H) ; 9.66 (s, 1H)

30      ESI-MS m/z 485 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 106 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 2-(4-chlorophényl)éthylamine selon la méthode B.

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.45 (t, 4H) ; 1.63 (s, 4H) ; 2.69 (t, 2H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.14-3.21 (m, 2H) ; 3.33 (t, 2H) ; 3.89 (t, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.20-7.35 (m, 5H)

ESI-MS m/z 421  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

4.7) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 4 par la méthode A.

Exemple 107 :

10 Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-isopropylphenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20 (d, 6H) ; 1.50-1.64 (m, 8H) ; 2.77-2.86 (m, 1H) ; 3.00 (s, 2H) ; 3.36 (t, 2H) ; 4.01 (t, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.13 (d, 2H) ; 7.35 (d, 2H) ; 9.47 (s, 15 1H)

ESI-MS m/z 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 108 :

20 Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 2,3-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 441  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 109 :

25 Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 441  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 110 :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 3-nitrophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 418  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 111 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-phenoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 465 [M+H]<sup>+</sup>

5      Exemple 112 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>

10      Exemple 113 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 3,5-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>

15      Exemple 114 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.45-1.63 (m, 10H) ; 3.00 (s, 2H) ; 3.33 (s, 2H) ; 4.06 (t, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.38-7.42 (d, 1H) ; 7.54 (d, 1H) ; 9.96 (s, 1H)

ESI-MS m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 115 :

25      Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-chloro-3-nitrophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.26-1, 61 (m, 10H) ; 3.00 (s, 2H) ; 3, 34 (t, 2H) ; 4, 08 (t, 2H) ; 4, 67 (s, 2H) ; 7, 68 (s, 2H) ; 8.21 (s, 1H) ; 10, 24 (s, 1H)

ESI-MS m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>

30

Exemple 116 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.26–1.64 (m, 10H) ; 3.00 (s, 2H);  
3.33 (t, 2H) ; 4.07 (t, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.62–8.02 (m,  
2H) ; 8.02 (s, 1H) ; 10.10 (s, 1H)

ESI-MS m/z 475  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Exemple 117 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-benzylphenyl isocyanate selon la méthode A.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.24–1.59 (m, 10H) ; 2.99 (s, 2H);  
3.34 (t, 2H) ; 3.86 (s, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.11–7.37 (m,  
9H) ; 9.52 (s, 1H)

ESI-MS m/z 463  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 118 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-(6-methyl-2-benzothiazolyl)phenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 520  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Exemple 119 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-iodophenyl isocyanate selon la méthode A.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.29–1.61 (m, 10H) ; 2.99 (s, 2H) ;  
3.33 (t, 2H) ; 4.03 (t, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.30 (d, 2H) ;  
7.60 (d, 2H) ; 9.73 (s, 1H)

ESI-MS m/z 499  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 120 :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-trifluoromethoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 457  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 121 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-tert-butylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 429 [M+H]<sup>+</sup>

5      Exemple 122 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-n-butyl-2-methylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 443 [M+H]<sup>+</sup>

10     Exemple 123 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 6-isocyanato-2,2,4,4-tetrafluoro-1,3-benzodioxane selon la méthode A.

ESI-MS m/z 503 [M+H]<sup>+</sup>

15

4.8) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 4 par la méthode B.

Exemple 124 :

20     Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 5-amino-2-chloropyridine selon la méthode B.

ESI-MS m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 125 :

25     Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-(4-chloro-phenoxy)-phenylamine selon la méthode B.

ESI-MS m/z 499 [M+H]<sup>+</sup>

30     4.9) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 4 par la méthode C.

Exemple 126 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et d'isonicotinic acid selon la méthode C.

ESI-MS m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 127:

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de nicotinic  
5 acid selon la méthode C.

ESI-MS m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 128 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 5,6-  
10 dichloronicotinic acid selon la méthode C.

ESI-MS m/z 442 [M+H]<sup>+</sup>

4.10) Composés préparés à partir du dérivé de l'exemple  
119 par la méthode E.

15

Exemple 129 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 119 et de 5-  
chloro-2-thiopheneboronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 489 [M+H]<sup>+</sup>

20

Exemple 130 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 119 et de  
thiophene-2-boronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 455 [M+H]<sup>+</sup>

25

Exemple 131 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 119 et de 3,4-  
dichlorobenzeneboronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>

30

Exemple 132 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 119 et de 4-  
tert-butylbenzeneboronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 505 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 133 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 119 et de 4-chlorobenzeneboronic acid selon la méthode E.

5 ESI-MS m/z 483 [M+H]<sup>+</sup>

4.11) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 5 par la méthode A.

10 Exemple 134 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 5 et de 4-phenoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 479 [M+H]<sup>+</sup>

15 Exemple 135 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 5 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 455 [M+H]<sup>+</sup>

20 Exemple 136 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 5 et de 4-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 455 [M+H]<sup>+</sup>

25 Exemple 137 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 5 et de 4-chloro-3-nitrophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32-1.62 (m, 12H) ; 3.01 (s, 2H) ;  
3.33 (t, 2H) ; 4.09 (t, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.68 (s, 2H) ;  
30 8.22 (s, 1H) ; 10.23 (s, 1H)

ESI-MS m/z 466 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 138 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 5 et de 4-chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

5      Exemple 139 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 5 et de 4-benzylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 477 [M+H]<sup>+</sup>

10     Exemple 140 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 5 et de 4-isopropylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 429 [M+H]<sup>+</sup>

15     Exemple 141 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 5 et de 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 489 [M+H]<sup>+</sup>

20     Exemple 142 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 5 et de 4-(6-methyl-2-benzothiazolyl)phenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 534 [M+H]<sup>+</sup>

25

4.12) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 6 par la méthode A.

Exemple 143 :

30     Préparé à partir de l'intermédiaire 6 et de 4-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 469 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 144 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 6 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 469 [M+H]<sup>+</sup>

5      4.13) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 7 par la méthode A.

Exemple 145 :

10      Préparé à partir de l'intermédiaire 7 et de 4-trifluorométhylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 483 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 146 :

15      Préparé à partir de l'intermédiaire 7 et de 4-phenoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 507 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 147 :

20      Préparé à partir de l'intermédiaire 7 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.87 (s, 7H) ; 1.64 (s, 4H) ; 2.30 (s, 1H) ; 3.04 (s, 2H) ; 3.78 (s, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.95-7.03 (m, 4H) ; 7.38-7.52 (m, 4H) ; 9.63 (s, 1H)

ESI-MS m/z 483 [M+H]<sup>+</sup>

25

Exemple 148 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 7 et de 4-chloro-3-trifluorométhylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>

30

4.14) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 8 par la méthode A.

Exemple 149 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 8 et de 4-trifluorométhylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 539 [M+H]<sup>+</sup>

5      Exemple 150 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 8 et de 4-phenoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 563 [M+H]<sup>+</sup>

10     Exemple 151 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 8 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 539 [M+H]<sup>+</sup>

15      4.15) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 9 par la méthode A.

Exemple 152 :

20      Préparé à partir de l'intermédiaire 9 et de 3-nitrophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.55-1.63 (m, 4H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.51 (s, 4H) ; 3.63 (t, 2H) ; 4.20 (t, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.58 (t, 1H) ; 7.80-7.87 (t, 2H) ; 8.46 (s, 1H) ; 10.28 (s, 1H)

25      ESI-MS m/z 420 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 153 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 9 et de 4-phenoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

30      ESI-MS m/z 467 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 154 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 9 et de 2,3-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.57-1.65 (m, 4H) ; 3.01 (s, 2H) ; 3.51 (t, 2H) ; 3.61 (t, 2H) ; 4.15 (t, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.32-7.59 (m, 3H) ; 9.31 (s, 1H)

ESI-MS m/z 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Exemple 155 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 9 et de 4-trifluorométhylphényl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

Exemple 156 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 9 et de 3-trifluorométhylphényl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 443  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

Exemple 157 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 9 et de 4-isopropylphényl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 417  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

Exemple 158 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 9 et de 4-chlorophényl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 409  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Exemple 159 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 9 et de 4-éthylphényl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.14 (t, 3H) ; 1.51-1.63 (m, 4H) ; 2.51 (m, 2H) ; 2.97 (s, 2H) ; 3.50 (s, 4H) ; 3.60 (t, 2H) ; 4.12 (t, 2H) ; 4.66 (s, 2H) ; 7.11 (d, 2H) ; 7.36 (d, 2H) ; 9.59 (s, 1H)

ESI-MS m/z 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$

30



Exemple 160 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 9 et de 3,5-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 443 [M+H]<sup>+</sup>

5

4.16) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 10 par la méthode A.

Exemple 161 :

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.59 (s, 4H) ; 2.93 (m, 4H) ; 4.25-4.67 (m, 5H) ; 6.63 (d, 2H) ; 6.91-6.98 (m, 6H) ; 7.33-7.39 (m, 5H) ; 9.21 (s, 1H) ; 9.58 (s, 1H)

ESI-MS m/z 529 [M+H]<sup>+</sup>

15 Exemple 162 :

Produit secondaire isolé lors de la purification du composé de l'exemple 161.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60 (s, 4H) ; 2.95 (m, 4H) ; 4.30-4,68 (m, 5H) ; 6.98-7.53 (m, 22H) ; 9.62 (s, 1H) ; 10.19 (s, 1H)

20

ESI-MS m/z 740 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 163 :

25 Préparé à partir de l'intermédiaire 10 et de 2,3-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 505 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 164 :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire 10 et de 3-nitrophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 646 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 165 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 10 et de 4-chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.59 (s, 4H) ; 2.89-2.96(m, 4H) ; 4.23-4.58 (m, 3H) ; 4.66 (s, 2H) ; 6.63 (d, 2H) ; 6.92 (d, 2H) ; 7.32 (d, 2H) ; 7.43 (d, 2H) ; 9.04 (m, 1H) ; 9.73 (s, 1H)

ESI-MS m/z 471 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 166 :

Produit secondaire isolé lors de la purification du composé de l'exemple 165.

ESI-MS m/z 471 [M+H]<sup>+</sup>

4.17) Composé préparé à partir de l'intermédiaire 11 par la méthode A.

Exemple 167 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 11 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.58 (s, 4H) ; 2.88-3.07 (m, 4H); 4.27-4.32 (m, 1H) ; 4.53-4.65 (m, 4H) ; 7.12-7.72 (m, 8H) ; 9.94 (s, 1H)

ESI-MS m/z 489 [M+H]<sup>+</sup>

4.18) Composé préparé à partir de l'intermédiaire 12 par la méthode A.

Exemple 168 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 12 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.57 (s, 4H) ; 2.90-3.13 (m, 4H); 4.29-4.33 (m, 1H) ; 4.43-4.64 (m, 4H) ; 7.14-7.73 (m, 7H) ; 9.95 (s, 1H)

ESI-MS m/z 523 [M+H]<sup>+</sup>

4.19) Composé préparé à partir de l'intermédiaire 13 par la méthode A.

5        Exemple 169 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 13 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.61 (s, 4H) ; 2.93-3.00 (q, 2H);  
3.16 (t, 2H) ; 4.27-4.32 (m, 1H) ; 4.54-4.69 (m, 4H) ; 6.98-  
10 7.71 (m, 8H) ; 9.91 (s, 1H) ; 10.86 (s, 1H)

ESI-MS m/z 528  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.20) Composé préparé à partir de l'intermédiaire 14 par la méthode A.

15

Exemple 170 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 14 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1, 52 (s, 6H) ; 1, 61 (s, 4H) ; 2, 92  
20 (s, 2H) ; 4, 44 (s, 2H) ; 4, 67 (s, 2H) ; 7, 39 (d, 1H) ; 7,  
53 (d, 1H) ; 7, 75 (s, 1H) ; 9, 92 (s, 1H)

ESI-MS m/z 427  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.21) Composés préparés à partir l'intermédiaire 15 par  
25 la méthode A.

Exemple 171 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 4-chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

30         $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.87 (s, 6H) ; 1.64 (s, 4H) ; 3.03  
(s, 2H) ; 3.33 (s, 2H) ; 3.78 (s, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.34  
(d, 2H) ; 7.51 (d, 2H) ; 9.74 (s, 1H)

ESI-MS m/z 407  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 172 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>

5

Exemple 173 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 4-(6-methyl-2-benzothiazolyl)phenyl isocyanate selon la méthode A.

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,87 (m, 6H) ; 1.64 (s, 4H) ; 2.50 (s, 3H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.37 (s, 2H) ; 3.80 (s, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.38-8.05 (m, 7H) ; 10.01 (s, 1H)

ESI-MS m/z 520 [M+H]<sup>+</sup>

15 Exemple 174 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 4-benzylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 463 [M+H]<sup>+</sup>

20 Exemple 175 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 4-iodophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.77 (s, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.32 (d, 2H) ; 7.61 (d, 2H) ; 9.73 (s, 1H)

25

ESI-MS m/z 499 [M+H]<sup>+</sup>

4.22) Composés préparés à partir l'intermédiaire 15 par la méthode B.

30

Exemple 176 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 4-(4-chloro-phenoxy)-phenylamine selon la méthode B.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.87 (s, 7H) ; 1.64 (s, 4H) ; 2.30 (s, 1H) ; 3.04 (s, 2H) ; 3.78 (s, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.95–7.03 (m, 4H) ; 7.38–7.52 (m, 4H) ; 9.63 (s, 1H)

ESI-MS  $m/z$  499  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Exemple 177 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 4-(3,4-dichloro-phenoxy)-phenylamine (voir méthode J1) selon la méthode B.

10 ESI-MS  $m/z$  533  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 178 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 4-aminobenzophenone selon la méthode B.

15 ESI-MS  $m/z$  477  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 179 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 4-amino-N-thiazol-2-yl-benzenesulfonamide selon la méthode B.

20 ESI-MS  $m/z$  535  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 180 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 4-benzothiazol-2-yl-phenylamine selon la méthode B.

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.87 (m, 6H) ; 1.64 (s, 4H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.37 (t, 2H) ; 3.80 (t, 2H) ; 4.72 (s, 2H) ; 7.40–8.20 (m, 8H) ; 10.01 (s, 1H)

ESI-MS  $m/z$  506  $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 Exemple 181 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 4-benzooxazol-2-yl-phenylamine selon la méthode B.

ESI-MS  $m/z$  490  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 182 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 4-benzothiazol-2-yl-2-methyl-phenylamine selon la méthode B.

ESI-MS m/z 520 [M+H]<sup>+</sup>

5

Exemple 183 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 4-(6-methyl-benzooxazol-2-yl)-phenylamine selon la méthode B.

ESI-MS m/z 504 [M+H]<sup>+</sup>

10

4.23) Composé préparé à partir de l'intermédiaire 15 par la méthode C.

Exemple 184 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 15 et d'isonicotinic acid selon la méthode C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.82 (s, 7H) ; 1.43-1.58 (m, 3H) ; 1.64 (s, 4H) ; 2.97 (s, 2H) ; 3.74 (s, 2H) ; 4.62 (s, 2H) ; 7.38 (s, 2H) ; 8.31 (m, 2H) ; 10.02 (s, 1H)

20 MS-ESI<sup>+</sup> m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>

4.24) Composés préparés à partir du dérivé de l'exemple 175 par la méthode E.

25 Exemple 185 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 175 et de 5-chloro-2-thiopheneboronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 489 [M+H]<sup>+</sup>

30 Exemple 186 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 175 et de thiophene-2-boronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 455 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 187 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 175 et de benzo[b]thiophene-2-boronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 505 [M+H]<sup>+</sup>

5

Exemple 188 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 175 et de thianaphthene-3-boronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 505 [M+H]<sup>+</sup>

10

Exemple 189 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 175 et de benzo[b]furan-2-boronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 489 [M+H]<sup>+</sup>

15

Exemple 190 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 175 et de 4-tert-butylbenzeneboronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 505 [M+H]<sup>+</sup>

20

Exemple 191 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 175 et de 4-(trifluoromethyl)benzeneboronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>

25

Exemple 192 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 175 et de 4-chlorobenzeneboronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 483 [M+H]<sup>+</sup>

30

Exemple 193 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 175 et de 3,4-dichlorobenzeneboronic acid selon la méthode E.

ESI-MS m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>

4.25) Composé préparé à partir de l'intermédiaire 16 par la méthode A.

5      Exemple 194 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 16 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63 (s, 4H) ; 2.68 (m, 2H); 3.02-3.08 (m, 2H) ; 4.01-4.10 (m, 2H) ; 4, 70(d, 2H) ; 5.23-5.28 (m, 1H) ; 7.26-7.89 (m, 8H) ; 9.99 (s, 1H)

ESI-MS m/z 489  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.26) Composé préparé à partir de l'intermédiaire 17 par la méthode A.

15

Exemple 195 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 17 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 485  $[\text{M}+\text{H}]$ .

20

4.27) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 18 par la méthode A.

Exemple 196 :

25      Préparé à partir de l'intermédiaire 18 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 475  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 197 :

30      Préparé à partir de l'intermédiaire 18 et de 4-phenoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 499  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 198 :



Préparé à partir de l'intermédiaire 18 et de 4-(6-methyl-2-benzothiazolyl)phenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 554 [M+H]<sup>+</sup>

5

Exemple 199 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 18 et de 4-benzylphenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 3.10 (s, 2H) ; 3.35 (s, 2H) ; 3.89 (s, 2H) ; 4.55 (s, 2H) ; 4.72 (s, 2H) ; 7.12-7.40 (m, 13H) ; 9.65 (s, 1H)

ESI-MS m/z 497 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 200 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 18 et de 4-iodophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.58 (s, 4H) ; 3.04 (s, 2H) ; 4.47 (s, 2H) ; 4.66 (s, 2H) ; 5.04 (s, 2H) ; 7.14-7.56 (m, 8H) ; 9.84 (s, 1H)

20 ESI-MS m/z 533 [M+H]<sup>+</sup>

4.28) Composé préparé à partir du dérivé de l'exemple 200 par la méthode E.

25 Exemple 201 :

Préparé à partir du dérivé de l'exemple 201 et de 5-chloro-2-thiopheneboronic acid selon la méthode E.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 3.10 (s, 2H) ; 4.54 (s, 2H) ; 4.72 (s, 2H) ; 5.11 (s, 2H) ; 7.11-7.52 (m, 10H) ; 9.90 (s, 1H)

ESI-MS m/z 523 [M+H]<sup>+</sup>

4.29) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 19 par la méthode A.

Exemple 202 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 19 et de 4-phenoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

5 ESI-MS m/z 499 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 203 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 19 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

10 ESI-MS m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 204 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 19 et de 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

15 ESI-MS m/z 509 [M+H]<sup>+</sup>

4.30) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 20 par la méthode A.

20 Exemple 205 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 20 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.66 (s, 4H) ; 3.14 (s, 2H) ; 4.66 (s, 2H) ; 4.76 (s, 2H) ; 5.30 (s, 2H) ; 7.29-7.79 (m, 7H) ;  
25 10.14 (s, 1H)

ESI-MS m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 206 :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire 20 et de 4-chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 207 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 20 et de 4-phenoxyphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 499 [M+H]<sup>+</sup>

5      Exemple 208 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 20 et de 4-isopropylphenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 449 [M+H]<sup>+</sup>

10      4.31) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 21 par la méthode A.

Exemple 209 :

15      Préparé à partir de l'intermédiaire 21 et de 4-chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.40-1.63 (m, 8H) ; 2.19 (m, 4H) ; 2.97 (s, 2H) ; 3.83-3.91 (m, 1H) ; 4.57 (m, 1H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.30-7.50 (m, 4H) ; 9.85 (s, 1H)

ESI-MS m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>

20

Exemple 210 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 21 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

25      <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.49-1.69 (m, 8H) ; 2.19 (m, 4H) ; 2.97 (s, 2H) ; 3.87 (t, 1H) ; 4.63 (m, 3H) ; 7.39-7.42 (d, 1H) ; 7.53 (d, 1H) ; 7.77 (s, 1H) ; 10.00 (s, 1H)

ESI-MS m/z 453 [M+H]<sup>+</sup>

30      4.32) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 22 par la méthode A.

Exemple 211 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 22 et de 4-chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.29–1.73 (m, 12H) ; 2.91–2.98 (q, 2H) ; 3.88–3.94 (m, 1H) ; 4.62 (d, 2H) ; 5.26 (m, 1H) ; 7.28 (d, 2H) ; 7.42 (d, 2H) ; 9.58 (s, 1H)

ESI-MS m/z 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Exemple 212 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 22 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.16–2.13 (m, 12H) ; 2.91–2.99 (q, 2H) ; 3.87–4.05 (m, 1H) ; 4.62 (d, 2H) ; 5.28 (m, 1H) ; 7.34–7.37 (d, 1H) 7.49 (d, 1H) ; 7.71 (s, 1H) ; 9.76 (s, 1H)

ESI-MS m/z 453  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 4.33) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 23 par la méthode A.

Exemple 213 :

20 Préparé à partir de l'intermédiaire 23 et de 4-chlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 3.12 (s, 2H) ; 3.36 (t, 2H) ; 3.96 (s, 2H) ; 4.09 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.33 (d, 2H) ; 7.49 (d, 2H) ; 8.28 (t, 1H) ; 9.87 (s, 1H)

ESI-MS m/z 422  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Exemple 214 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 23 et de 4-trifluoromethylphenyl isocyanate selon la méthode A.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1, 64 (s, 4H) ; 3, 12 (s, 2H) ; 3, 39 (t, 2H) ; 3, 97 (s, 2H) ; 4, 13 (t, 2H) ; 4, 70 (s, 2H) ; 7, 66 (m, 4H) ; 8, 31 (t, 1H) ; 10, 16 (s, 1H)

ESI-MS m/z 456  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 215 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 23 et de 3,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 3.12 (s, 2H) ; 3.36 (t, 2H) ; 3.96 (s, 2H) ; 4.11 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.40-  
5 7.44 (d, 1H) ; 7.55 (d, 1H) 7.78 (s, 1H) ; 8.29 (t, 1H) ; 10.08 (s, 1H)

ESI-MS m/z 456 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 216 :

10 Préparé à partir de l'intermédiaire 23 et de 4-isopropylphenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.17 (d, 6H) ; 1.64 (s, 4H) ; 2.77-  
2.86 (m, 1H) ; 3.12 (s, 2H) ; 3.37 (t, 2H) ; 3.96 (s, 2H) ;  
4.07 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.14 (d, 2H) ; 7.36 (d, 2H) ;  
15 8.28 (t, 1H) ; 9.58 (s, 1H)

ESI-MS m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 217 :

20 Préparé à partir de l'intermédiaire 23 et de 2,4-dichlorophenyl isocyanate selon la méthode A.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65 (s, 4H) ; 3.12 (s, 2H) ; 3.33 (t, 2H) ; 3.97 (s, 2H) ; 4.08 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.40-  
7.64 (m, 3H) ; 8.28 (t, 1H) ; 9.18 (s, 1H)

ESI-MS m/z 456 [M+H]<sup>+</sup>

25

4.34) Composé préparé à partir dérivé de l'exemple 59 par la méthode F.

Exemple 218 :

30 Préparé à partir du dérivé de l'exemple 59 selon la méthode F.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.46-1.63 (m, 8H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.20 (s, 3H) ; 3.33 (s, 2H) ; 4.00 (s, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.34 (d, 2H) ; 7.41 (d, 2H)

ESI-MS m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>

4.35) Composé préparé à partir de l'intermédiaire 2 par la méthode G.

5

Exemple 219 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-chlorophenyl isothiocyanate selon la méthode G.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.46-1.63 (m, 8H) ; 3.02 (s, 2H) ;  
10 3.20 (s, 3H) ; 3.33 (s, 2H) ; 4.00 (s, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ;  
7.34 (d, 2H) ; 7.41 (d, 2H)

ESI-MS m/z 395 [M+H]<sup>+</sup>

4.36) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 3  
15 par la méthode G.

Exemple 220 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 4-chlorophenyl isothiocyanate selon la méthode G.

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (m, 8H) ; 2.30 (s, 2H) ; 3.03  
(s, 2H) ; 4.36 (s, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.17-7.41 (m, 4H) ;  
11.17 (s, 1H)

ESI-MS m/z 409 [M+H]<sup>+</sup>

25

Exemple 221 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et de 2,3-dichlorophenyl isothiocyanate selon la méthode G.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (m, 8H) ; 2.30 (s, 2H) ; 3.02  
(s, 2H) ; 4.36 (s, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.16-7.60 (m, 3 H) ;  
10.97 (s, 1H)

ESI-MS m/z 443 [M+H]<sup>+</sup>

4.37) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 4 par la méthode G.

Exemple 222 :

5 Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 3,4-dichlorophenyl isothiocyanate selon la méthode G.

ESI-MS m/z 457 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 223 :

10 Préparé à partir de l'intermédiaire 4 et de 4-chloro-3-trifluoromethylphenyl isothiocyanate selon la méthode G.

MS-ESI<sup>+</sup> m/z 491 [M+H]<sup>+</sup>

4.38) Composés préparés par la méthode H.

15

Exemple 224 :

Intermédiaire (c<sub>1</sub>):

2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(3-nitro-phenylcarbamoyloxy)-propionic acid methyl ester

20 Préparé à partir 2-tert-butoxycarbonylamino-3-hydroxy-propionic acid methyl ester (b) et de 3-nitrophenyl isocyanate selon la méthode H.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.39 (s, 9H) ; 3.68 (s, 3H) ; 4.46 (m, 3H) ; 7.42-7.89 (m, 4H) ; 8.46 (s, 1H) ; 10.27 (s, 1H)

25 ESI-MS m/z 384 [M+H]<sup>+</sup>

Intermédiaire (d<sub>1</sub>):

2-Amino-3-(3-nitro-phenylcarbamoyloxy)-propionic acid methyl ester

30 Préparé à partir de l'intermédiaire (c<sub>1</sub>) selon la méthode H.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.04 (s, 1H) ; 3.64 (m, 4H) ; 4.23 (s, 2H) ; 7.55-7.61 (m, 1H) ; 7.81-7.87 (m, 2H) ; 8.45 (s, 2H) ; 10.29 (s, 1H)

ESI-MS m/z 284 [M+H]<sup>+</sup>

Composé final (e<sub>1</sub>) :

Préparé à partir de l'intermédiaire (d<sub>1</sub>) selon la  
5 méthode H.

ESI-MS m/z 434 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 225 :

Intermédiaire (c<sub>2</sub>):

10 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(3,4-dichloro-  
phenylcarbamoyloxy)-propionic acid methyl ester

Préparé à partir 2-tert-butoxycarbonylamino-3-hydroxy-  
propionic acid methyl ester (b) et de 3,4-dichlorophenyl  
isocyanate selon la méthode H.

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.38 (s, 9H) ; 3.67 (s, 3H) ; 4.20-  
4.45 (m, 3H) ; 7.33-7.77 (m, 3H) ; 7.87 (s, 1H) ; 10.06 (s,  
1H)

Intermédiaire (d<sub>2</sub>):

20 2-Amino-3-(3,4-dichloro-phenylcarbamoyloxy)-propionic  
acid methyl ester

Préparé à partir de l'intermédiaire (c<sub>2</sub>) selon la  
méthode H.

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.65-3.75 (m, 4H) ; 4.20 (m, 2H) ;  
7.34-7.77 (m, 3H) ; 7.87 (s, 1H) ; 9.30 (s, 1H) ; 10.05 (s,  
1H)

Composé final (e<sub>2</sub>) :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire (d<sub>2</sub>) selon la  
méthode H.

ESI-MS m/z 457 [M+H]<sup>+</sup>

4.39) Composés préparés par la méthode J.



Exemple 226 :

Préparé à partir du composé 1 et de phenyl chloroformate selon la méthode J.

ESI-MS m/z 331 [M+H]<sup>+</sup>

5

Exemple 227 :

Préparé à partir du composé 1 et d'isobutyl chloroformate selon la méthode J.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.86 (d, 6H) ; 1.64 (s, 4H) ; 1.81 (m, 1H) ; 2.99 (s, 2H) ; 3.07 (q, 2H) ; 3.38 (t, 2H) ; 3.70 (d, 2H) ; 4.66 (s, 2H) ; 7.10 (t, 1H)

ESI-MS m/z 311 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 228 :

15 Préparé à partir du composé 1 et d'ethyl chloroformate selon la méthode J.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.13 (t, 3H) ; 1.64 (s, 4H) ; 1.81 (m, 1H) ; 2.99 (s, 2H) ; 3.06 (q, 2H) ; 3.38 (t, 2H) ; 3.95 (q, 2H) ; 4.66 (s, 2H) ; 7.08 (t, 1H)

20 ESI-MS m/z 283 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 229 :

Préparé à partir du composé 1 et de benzyl chloroformate selon la méthode J.

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 2.92 (s, 2H) ; 3.11 (q, 2H) ; 3.40 (t, 2H) ; 4.66 (s, 2H) ; 4, 99 (s, 2H) ; 7.34-7.37 (m, 6H)

ESI-MS m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>

30 4.40) Composés préparés par la méthode K.

Exemple 230 :

Préparé à partir de 4-isopropylphenyl isocyanate selon la méthode K.

ESI-MS m/z 372 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 231 :

Préparé à partir de 4-(trifluorométhyl)phenyl  
5 isocyanate selon la méthode K.

ESI-MS m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 232 :

Préparé à partir de p-toluenesulfonyl isocyanate selon  
10 la méthode K.

ESI-MS m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 233 :

Préparé à partir de 3,5-dichlorophenyl isocyanate selon  
15 la méthode K.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 3.01 (s, 2H) ; 3.16-  
3.12 (m, 2H) ; 3.45 (t, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 6.38 (t, 1H) ;  
7.07 (t, 1H) ; 7.47 (d, 2H) ; 8.98 (s, 1H)

ESI-MS m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>

20

4.41) Composés préparés par la méthode L.

Exemple 234 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et d'indazole-3-  
25 carboxylic acid selon la méthode L.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.61 (s, 4H) ; 3.04 (s, 2H) ; 3.81  
(t, 2H) ; 4.45 (t, 2H) ; 4.65 (s, 2H) ; 7.30 (t, 1H) ; 7.45  
(t, 1H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.04 (d, 1H) ; 13.96 (s, 1H)

ESI-MS m/z 356 [M+H]<sup>+</sup>

30

Exemple 235 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 3-méthyl-2-  
phenylvaleric acid selon la méthode L.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.62 (s, 8H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.43 (t, 2H) ; 4.34 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.32-7.68 (m, 4H) ; 8.04 (d, 1H)

ESI-MS m/z 386  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Exemple 236 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 4-biphenylacetic acid selon la méthode L.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.57-1.13 (m, 7H) ; 1.63 (s, 4H) ; 2.02 (s, 1H) ; 2.89-2.92 (m, 2H) ; 3.22-3.28 (m, 2H) ; 3.58 (s, 2H) ; 4.04-4.12 (m, 2H) ; 4.66 (s, 2H) ; 7.29 (m, 5H)

ESI-MS m/z 406  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 237 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 1 et de 4-phenoxybenzoic acid selon la méthode L.

ESI-MS m/z 408  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 238 :

20 Préparé à partir de l'intermédiaire 3 et d'indazole-3-carboxylic acid selon la méthode L.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.62 (s, 8H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.43 (t, 2H) ; 4.34 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.32-7.68 (m, 4H) ; 8.04 (d, 1H)

25 ESI-MS m/z 384  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 239 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 2 et de 4-chlorophenylacetic acid selon la méthode L.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.63 (s, 4H) ; 1.76 (t, 2H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.41 (t, 2H) ; 3.69 (s, 2H) ; 3.96 (t, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.29-7.40 (m, 4H)

ESI-MS m/z 378  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.42) Composés préparés par la méthode M.Exemple 240 :

Préparé à partir de 4-(trifluoromethoxy)benzenesulfonyl  
5 chloride selon la méthode M.

ESI-MS m/z 435 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 241 :

Préparé à partir de 4-n-propylbenzenesulfonyl chloride  
10 selon la méthode M.

ESI-MS m/z 393 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 242 :

Préparé à partir de 3,4-dichlorobenzenesulfonyl  
15 chloride selon la méthode M.

ESI-MS m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>

4.43) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 28.

20 Exemple 243 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 28 et de 4-(trifluoromethyl)aniline selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.66 (s, 4H) ; 3.18 (s, 2H) ; 4.23 (s  
, 2H) ; 4.74 (s, 2H) ; 7.72 (q, 4H) ; 10.64 (s, 1H)

25 ESI-MS m/z 369 [M+H]

Exemple 244 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 28 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode N.

30 ESI-MS m/z 357 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 245 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 28 et de 4-phenoxyaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 393 [M+H]<sup>+</sup>

:

Exemple 246 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 28 et de 4'-  
5 aminoacetanilide selon la méthode N.

ESI-MS m/z 358 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 247 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 28 et de 3-  
10 benzyloxyaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 248 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 28 et de 3,4-  
15 dichloroaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 249 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 28 et de 2-  
20 aminobenzanilide selon la méthode N.

ESI-MS m/z 420 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 250 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 28 et de 4'-amino-  
25 N-methylacetanilide selon la méthode N.

ESI-MS m/z 372 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 251 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 28 et de (4-amino-  
30 phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester selon la méthode N.

ESI-MS m/z 416 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 252 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 28 et de cyclopropylamine selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.38 (m, 2H) ; 0.61 (m, 2H) ; 2.58 (m, 1H) ; 3.12 (s, 2H) ; 3.88 (s, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 8.14 (s, 1H)

Exemple 253 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 28 et de 1-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-piperazine hydrochloride selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65 (s, 4H) ; 2.27 (s, 3H) ; 2.82 (m, 4H) ; 3.16 (s, 2H) ; 3.60 (m, 4H) ; 4.30 (s, 2H) ; 4.72 (s, 2H) ; 7.04 (d, 1H) ; 7.22 (m, 2H)

ESI-MS m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 254 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 28 et de 2,4-dichlorobenzylamine selon la méthode N.

ESI-MS m/z 383 [M+H]<sup>+</sup>

4.44) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 29.

Exemple 255 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 371 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 256 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de 3-(trifluoromethyl)aniline selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 2.50-2.58 (m, 2H) ; 3.04 (s, 2H) ; 3.62-3.67 (t, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.25-8.32 (m, 4H) ; 10.31 (t, 1H)

ESI-MS m/z 383 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 257 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de 3,4-dichloroaniline selon la méthode N.

5 ESI-MS m/z 383 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 258 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de 4'-amino-N-methylacetanilide selon la méthode N.

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 1.74 (s, 3H) ; 3.04 (s, 2H) ; 3.11 (s, 2H) ; 3.61-3.66 (t, 2H) ; 4.682 (s, 2H) ; 7.24 (d, 2H) ; 7.59 (d, 2H) ; 10.11 (t, 1H)

ESI-MS m/z 386 [M+H]<sup>+</sup>

15 Exemple 259 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de 5-methoxy-2-methylaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>

20 Exemple 260 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de 2,5-dimethylaniline selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 2.17 (s, 3H) ; 2.51 (s, 3H) ; 2.55 (t, 2H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.63 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.88 (d, 1H) ; 7.06 (d, 1H) ; 7.17 (s, 1H) ; 9.29 (s, 1H)

25 ESI-MS m/z 343 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 261 :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de 4-methoxyaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 262 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de 3-phenoxyaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 407 [M+H]<sup>+</sup>

5      Exemple 263 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de N-methyl-p-anisidine selon la méthode N.

ESI-MS m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>

10     Exemple 264 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de 1-(4-chloro-benzenesulfonyl)-piperazine selon la méthode N.

ESI-MS m/z 482 [M+H]<sup>+</sup>

15     Exemple 265 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de 4-methoxybenzylamine selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 2.31 (t, 2H) ; 3.54 (t, 2H) ; 3.72 (t, 2H) ; 4.16 (d, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 6.87 (d, 2H) ; 7.16 (d, 2H) ; 8.34 (t, 1H)

ESI-MS m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 266 :

25      Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de N-(3,4-dichlorophenyl)piperazine hydrochloride selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 2.55 (t, 2H) ; 3.03 (s, 2H) ; 3.16-3.54 (m, 8H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.95-7.43 (m, 3H)

ESI-MS m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>

30

Exemple 267 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 29 et de 4-(trifluoromethyl)aniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 383 [M+H]<sup>+</sup>



4.45) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 30.Exemple 268 :

5 Préparé à partir de l'intermédiaire 30 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63 (s, 4H) ; 1.76 (t, 2H) ; 2.33 (t, 2H) ; 3.01 (s, 2H) ; 3.15 (s, 1H) ; 3.26 (s, 1H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.65 (d, 2H) ; 7.79 (d, 2H) ; 10.29 (s, 1H)

10

Exemple 269 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 30 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode N.

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.18 (s, 9H) ; 1.40-1.79 (m, 6H) ; 1.80 (t, 2H) ; 2.97 (s, 2H) ; 3.36 (t, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.29 (d, 2H) ; 7.35 (d, 2H)

ESI-MS m/z 385  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 270 :

20 Préparé à partir de l'intermédiaire 30 et de 3-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63-1.78 (m, 6H) ; 2.29 (t, 2H) ; 3.01 (s, 2H) ; 3.40 (t, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 7.37-8.08 (m, 4H) ; 10.23 (s, 1H)

25 ESI-MS m/z 397  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 271 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 30 et de 3,4-dichloroaniline selon la méthode N.

30  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63-1.77 (m, 6H) ; 2.29 (t, 2H) ; 3.01 (s, 2H) ; 3.39 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.45-7.98 (m, 3H) ; 10.18 (s, 1H)

ESI-MS m/z 397  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 272 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 30 et de 5-methoxy-2-methylaniline selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64-1.77 (m, 6H) ; 2.11 (s, 3H) ;  
5 2.95 (t, 2H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.37-3.49 (t, 2H) ; 3.70 (s, 3H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.66 (d, 1H) ; 7.07 (t, 2H) ; 9.17 (s, 1H)

ESI-MS m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>

10 Exemple 273 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 30 et de 2,5-dimethylaniline selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64-1.91 (m, 6H) ; 2.13 (s, 3H) ;  
2.24-2.30 (m, 2H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.36-3.42 (t, 2H) ; 4.70  
15 (s, 2H) ; 6.88 (d, 1H) ; 7.06 (d, 1H) ; 7.17 (s, 1H) ; 9.18 (s, 1H)

ESI-MS m/z 357 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 274 :

20 Préparé à partir de l'intermédiaire 30 et de 4-methoxyaniline selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63-1.76 (m, 6H) ; 2.21-2.44 (t, 2H)  
; 3.01 (s, 2H) ; 3.39 (t, 2H) ; 3.82 (s, 3H) ; 4.69 (s, 2H)  
; 6.86 (d, 2H) ; 7.47 (d, 2H) ; 9.72 (s, 1H)

25 ESI-MS m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 275 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 30 et de 3-phenoxyaniline selon la méthode N.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63-1.76 (m, 6H) ; 2.18-2.27 (t, 2H)  
; 3.00 (s, 2H) ; 3.39 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.66-7.47 (m, 9H) ; 9.95 (s, 1H)

ESI-MS m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

4.46) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 31.Exemple 276 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 31 et de 4-  
5 chloroaniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.48-1.63 (m, 8H) ; 2.30 (t, 2H) ;  
3.01 (m, 2H) ; 3.33 (t, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 7.33 (d, 2H) ;  
10.00 (s, 1H)

ESI-MS m/z 377  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

Exemple 277 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 31 et de 4-  
(trifluorométhyl)aniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

Exemple 278 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 31 et de 3,4-  
dichloroaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

Exemple 279 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 31 et de 4-  
isopropylaniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.18 (d, 6H) ; 1.47-1.62 (m, 8H) ;  
25 2.27 (t, 2H) ; 2.78-2.87 (m, 1H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.35 (t,  
2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.45 (d, 2H) ; 7.48 (d, 2H) ; 9.97 (s,  
1H)

ESI-MS m/z 385  $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

Exemple 280 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 31 et de 3-  
(méthylmercapto)aniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.49–1.62 (m, 8H) ; 2.30 (t, 2H) ; 2.50 (s, 3H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.33 (t, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 6.89–7.58 (m, 4H) ; 9.89 (s, 1H)

ESI-MS m/z 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Exemple 281 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 31 et de 3-nitroaniline selon la méthode N.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.50–1.62 (m, 8H) ; 2.37 (t, 2H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.36 (t, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.59 (t, 1H) ; 7.88–7.91 (m, 2H) ; 8.64 (s, 1H) ; 10.38 (s, 1H)

ESI-MS m/z 388  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 282 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 31 et de 3-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 283 :

20 Préparé à partir de l'intermédiaire 31 et de 4-phenoxyaniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.49–1.62 (m, 8H) ; 2.30 (t, 2H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.35 (t, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 6.94–7.61 (m, 9H) ; 9.90 (s, 1H)

25 ESI-MS m/z 435  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 284 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 31 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode N.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.25 (s, 9H) ; 1.47–1.62 (m, 8H) ; 2.28 (t, 2H) ; 3.02 (s, 2H) ; 3.35 (t, 2H) ; 7.29 (d, 2H) ; 7.48 (d, 2H) ; 9.78 (s, 1H)

ESI-MS m/z 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.47) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 32.Exemple 285 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 4-chloroaniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.22-1.27 (m, 2H) ; 1.43-1.62 (m, 8H) ; 2.26 (t, 2H) ; 3.00 (s, 2H) ; 3.33 (t, 2H) ; 4.66 (s, 2H) ; 7.61 (d, 2H) ; 9.98 (s, 1H).

ESI-MS m/z 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 286 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 4-phenoxyaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 449  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 287 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 3,4-dichloroaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 425  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 288 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 3-(methylmercapto)aniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 289 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 4-isopropylaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 290 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 3-nitroaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 291 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode N.

5 ESI-MS m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 292 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 1-(4-chloro-2-méthyl-phenyl)-piperazine hydrochloride selon la  
10 méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.17-1.27 (m, 2H) ; 1.40-1.52 (m, 4H) ; 1.62 (s, 4H) ; 2.27-2.50 (m, 5H) ; 2.73-2.80 (m, 4H) ; 3.01 (s, 2H) ; 3.30 (m, 2H) ; 3.57 (m, 4H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.02 (d, 1H) ; 7.17-7.21 (m, 2H).

15 ESI-MS m/z 474 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 293 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode N.

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.88 (t, 3H) ; 1.19-1.61 (m, 16H) ; 2.24 (t, 2H) ; 2.99 (s, 2H) ; 3.33 (t, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.09 (d, 2H) ; 7.47 (d, 2H) ; 9.75 (s, 1H).

ESI-MS m/z 413 [M+H]<sup>+</sup>

25 Exemple 294 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 4-n-butylaniline selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.19-1.61 (m, 10H) ; 2.31 (t, 2H) ; 2.99 (s, 2H) ; 3.33 (t, 2H) ; 4.65 (s, 2H) ; 7.68-7.78 (q, 2H) ; 8.42 (d, 1H) ; 10.43 (s, 1H).  
30

ESI-MS m/z 413 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 295 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 4-chloro-3-nitroaniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.19-1.61 (m, 10H) ; 2.31 (t, 2H) ; 2.99 (s, 2H) ; 3.33 (t, 2H) ; 4.65 (s, 2H) ; 7.68-7.78 (q, 2H) ; 8.42 (d, 1H) ; 10.43 (s, 1H).

ESI-MS m/z 436  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 296 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de biphenyl-4-ylamine selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.17-1.65 (m, 10H) ; 2.29 (t, 2H) ; 3.33 (s, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.32-7.70 (m, 9H) ; 9.95 (s, 1H).

ESI-MS m/z 433  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 297 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 4-chloro-3-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.07-1.61 (m, 10H) ; 2.30 (t, 2H) ; 2.99 (s, 2H) ; 3.33 (t, 2H) ; 4.65 (s, 2H) ; 7.64 (d, 1H) ; 7.80-7.84 (d, 1H) ; 8.19 (s, 1H) ; 10.31 (s, 1H).

ESI-MS m/z 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 298 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 3-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 425  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 299 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 32 et de 4-n-butoxyaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 429  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.48) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 33.

Exemple 300 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 33 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode O.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.26 (s, 9H) ; 1.65 (s, 4H) ; 3.13 (s, 2H) ; 3.90 (d, 2H) ; 4.06 (s, 2H) ; 4.71 (s, 2H) ; 7.32 (d, 2H) ; 7.49 (d, 2H) ; 8.50 (t, 1H) ; 9.87 (s, 1H).

ESI-MS m/z 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 4.49) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 34.

Exemple 301 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 34 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode N.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.48-1.63 (s, 8H) ; 2.29 (s, 2H) ; 3.08 (s, 2H) ; 3.30 (m, 2H) ; 3.49-3.66 (m, 4H) ; 4.67 (s, 2H).

ESI-MS m/z 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Exemple 302 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 34 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.29 (s, 9H) ; 1.71 (s, 4H) ; 3.23 (s, 2H) ; 4.83 (s, 2H) ; 7.38 (d, 4H) ; 7.69 (d, 2H) ; 8.04 (d, 2H) ; 10.29 (s, 1H).

ESI-MS m/z 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 303 :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire 34 et de 3,4-dichloroaniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.71 (s, 4H) ; 3.23 (s, 2H) ; 4.83 (s, 2H) ; 7.41 (d, 2H) ; 7.62-7.78 (m, 2H) ; 8.03-8.16 (m, 3H) ; 10.60 (s, 1H).

ESI-MS m/z 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$



Exemple 304 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 34 et de N-(3,4-dichlorophenyl)piperazine hydrochloride selon la méthode N.

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.71 (s, 4H) ; 3.22 (s, 2H) ; 3.47-3.74 (m, 8H) ; 4.82 (s, 2H) ; 6.93-7.58 (m, 7H).

ESI-MS m/z 500  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 305 :

10 Préparé à partir de l'intermédiaire 34 et de biphenyl-4-ylamine selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.71 (s, 4H) ; 3.24 (s, 2H) ; 4.84 (s, 2H) ; 7.39-8.09 (m, 13H).

ESI-MS m/z 439  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

4.50) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 35.Exemple 306 :

20 Préparé à partir de l'intermédiaire 35 et de 3,4-dichloroaniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.69 (s, 4H) ; 2.67 (t, 2H) ; 2.94 (t, 2H) ; 3.17 (s, 2H) ; 4.79 (s, 2H) ; 7.10-8.00 (m, 7H) ; 10.25 (s, 1H).

ESI-MS m/z 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Exemple 307:

Préparé à partir de l'intermédiaire 35 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode O.

30  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.69 (s, 4H) ; 2.71 (t, 2H) ; 2.97 (t, 2H) ; 3.17 (s, 2H) ; 4.79 (s, 2H) ; 7.10-7.81 (m, 8H) ; 10.32 (s, 1H).

ESI-MS m/z 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.51) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 36.

Exemple 308 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 36 et de 3,4-dichloroaniline selon la méthode N.

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.70 (s, 4H) ; 2.65 (t, 2H) ; 2.92 (t, 2H) ; 3.18 (s, 2H) ; 4.79 (s, 2H) ; 7.02-7.99 (m, 7H) ; 10.60 (s, 1H).

ESI-MS m/z 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Exemple 309 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 36 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode O.

ESI-MS m/z 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 4.52) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 37.

Exemple 310 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 37 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode O.

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.78 (s, 4H) ; 3.30 (s, 2H) ; 4.90 (s, 2H) ; 7.51-8.13 (m, 8H) ; 10.77 (s, 1H).

ESI-MS m/z 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 311 :

25 Préparé à partir de l'intermédiaire 37 et de 3,4-dichloroaniline selon la méthode O.

ESI-MS m/z 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.53) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 38.

30

Exemple 312 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 38 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode O.

ESI-MS m/z 445  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 313 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 38 et de 3,4-dichloroaniline selon la méthode O.

5 ESI-MS m/z 445 [M+H]<sup>+</sup>

4.54) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 39.Exemple 314 :

10 Préparé à partir de l'intermédiaire 39 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode O.

ESI-MS m/z 473 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 315 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 39 et de 3,4-dichloroaniline selon la méthode O.

ESI-MS m/z 473 [M+H]<sup>+</sup>

4.55) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 40.

20

Exemple 316 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 40 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode O.

ESI-MS m/z 445 [M+H]<sup>+</sup>

25

Exemple 317 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 40 et de 3,4-dichloroaniline selon la méthode O.

ESI-MS m/z 445 [M+H]<sup>+</sup>

30

4.56) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 41.Exemple 318 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 (s, 4H) ; 3.14 (s, 2H) ; 4.64 (s, 2H) ; 4.75 (s, 2H) ; 7.19-8.01 (m, 8H) ; 10.55 (s, 1H).

5 ESI-MS m/z 445  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 319 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 3,4-dichloroaniline selon la méthode N.

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 (s, 4H) ; 3.14 (s, 2H) ; 4.63 (s, 2H) ; 4.75 (s, 2H) ; 7.34-8.15 (m, 7H) ; 10.46 (s, 1H)

ESI-MS m/z 445  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 320 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-(4-chloro-phénoxy)-phénylamine selon la méthode N.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 (s, 4H) ; 3.14 (s, 2H) ; 4.63 (s, 2H) ; 4.75 (s, 2H) ; 6.99-7.08 (m, 4H) ; 7.36-7.44 (m, 4H) ; 7.79-7.90 (m, 4H) ; 10.27 (s, 1H)

20 ESI-MS m/z 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 321 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode N.

25 ESI-MS m/z 433  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 322 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-chloro-3-nitroaniline selon la méthode N.

30 ESI-MS m/z 456  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 323 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-chloro-3-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 479 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 324 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-  
5 (trifluorométhyl)benzylamine selon la méthode N.

ESI-MS m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 325 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-  
10 aminobenzoic acid selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.67 (s, 4H) ; 3.14 (s, 2H) ; 4.64  
(s, 2H) ; 4.75 (s, 2H) ; 7.34 (d, 2H) ; 7.91 (m, 7H) ; 10.48  
(s, 1H)

ESI-MS m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>

15

Exemple 326 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de N-(3,4-  
dichlorophenyl)piperazine hydrochloride selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.66 (s, 4H) ; 3.13 (s, 2H) ; 3.23  
20 (m, 4H) ; 3.44-3.68 (m, 4H) ; 4.59 (s, 2H) ; 4.74 (s, 2H) ;  
6.96-7.41 (m, 7H)

ESI-MS m/z 514 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 327 :

25 Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-(6-  
methyl-benzothiazol-2-yl)-phenylamine selon la méthode O.

ESI-MS m/z 524 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 328 :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-  
(trifluorométhoxy)aniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 461 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 329 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-n-butylaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 433 [M+H]<sup>+</sup>

5        Exemple 330 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-cyclohexylaniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>

10       Exemple 331 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-(4-aminophenyl)butyric acid selon la méthode N.

ESI-MS m/z 463 [M+H]<sup>+</sup>

15       Exemple 332 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-aminobenzophenone selon la méthode N.

ESI-MS m/z 481 [M+H]<sup>+</sup>

20       Exemple 333 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-(3,4-dichloro-phenoxy)-phenylamine (voir méthode J1) selon la méthode N.

ESI-MS m/z 537 [M+H]<sup>+</sup>

25

Exemple 334 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-chloro-3-(trifluoromethyl)aniline selon la méthode N.

ESI-MS m/z 571 [M+H]<sup>+</sup>

30

Exemple 335 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-benzylaniline selon la méthode O.

ESI-MS m/z 467 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 336 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-amino-4'-chlorobenzophenone selon la méthode N.

5 ESI-MS m/z 515 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 337 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-p-tolyloxy-phenylamine (voir méthode J1) selon la méthode N.

10 ESI-MS m/z 483 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 338 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 6-(4-chloro-phenoxy)-pyridin-3-ylamine (voir méthode K1) selon la méthode N.

15 ESI-MS m/z 504 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 339 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-phenylamine (voir méthode J1) selon la méthode N.

20 ESI-MS m/z 537 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 340 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-(5-chloro-pyridin-2-yloxy)-phenylamine (voir méthode K1) selon la méthode O.

25 ESI-MS m/z 504 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 341 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-(4-chloro-phenoxy)-2-methyl-phenylamine (voir méthode J1) selon la méthode N.

30 ESI-MS m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 342 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-aminopyridine selon la méthode N.

5 ESI-MS m/z 378 [M+H]<sup>+</sup>

4.57) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 42.Exemple 343 :

10 Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 4-(4-chloro-phenoxy)-phenylamine selon la méthode O.

ESI-MS m/z 504 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 344 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(4-chloro-phenoxy)-pyridin-3-ylamine (voir méthode K1) selon la méthode O.

ESI-MS m/z 505 [M+H]<sup>+</sup>

20 Exemple 345 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylamine (voir méthode K1) selon la méthode O.

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68 (s, 4H) ; 3.19 (m, 2H) ; 4.76 (d, 4H) ; 7.18-7.66 (m, 6H) ; 8.24-9.01 (m, 4H) ; 10.61 (s, 1H)

ESI-MS m/z 539 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 346 :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-3-ylamine (voir méthode K1) selon la méthode O.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.68 (s, 4H) ; 3.19 (s, 2H) ; 4.75 (d, 4H) ; 7.07-7.37 (m, 6H) ; 8.19-9.00 (m, 4H) ; 10.56 (s, 1H)

ESI-MS m/z 489  $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Exemple 347 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(3,4-dichloro-phenoxy)-pyridin-3-ylamine (voir méthode K1) selon la méthode O.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.68 (s, 4H) ; 3.19 (s, 2H) ; 4.76 (d, 4H) ; 7.16-7.38 (m, 3H) ; 7.50-9.01 (m, 6H) ; 10.61 (s, 1H)

ESI-MS m/z 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Exemple 348 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-pyridin-3-ylamine (voir méthode K1) selon la méthode O.

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.68 (s, 4H) ; 3.19 (s, 2H) ; 4.75 (d, 4H) ; 7.16-7.69 (m, 6H) ; 8.23-9.01 (m, 4H) ; 10.61 (s, 1H)

ESI-MS m/z 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 349 :

25 Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(3-chloro-phenoxy)-pyridin-3-ylamine (voir méthode K1) selon la méthode O.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.68 (s, 4H) ; 3.19 (s, 2H) ; 4.76 (d, 4H) ; 7.13-7.44 (m, 4H) ; 8.23-9.01 (m, 6H) ; 10.61 (s, 1H)

ESI-MS m/z 505  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 350 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(4-methoxy-phenoxy)-pyridin-3-ylamine (voir méthode K1) selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68 (s, 4H) ; 3.19 (s, 2H) ; 3.77 (s, 3H) ; 4.77 (d, 4H) ; 6.95-7.37 (m, 6H) ; 8.15-9.00 (m, 4H) ; 10.53 (s, 1H)

ESI-MS m/z 501 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 351 :

10 Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 4-(5-amino-pyridin-2-yloxy)-benzonitrile (voir méthode K1) selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69 (s, 4H) ; 3.19 (s, 2H) ; 4.76 (d, 4H) ; 7.21-7.39 (m, 4H) ; 7.87-9.02 (m, 6H) ; 10.61 (s, 15 1H)

ESI-MS m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 352 :

20 Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 4-(4-chloro-phenoxy)-pyridin-3-ylamine (voir méthode K1) selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68 (s, 4H) ; 3.18 (s, 2H) ; 4.75 (d, 4H) ; 6.98-7.56 (m, 6H) ; 8.22 (d, 1H) ; 8.40 (d, 1H) ; 8.96 (d, 2H) ; 10.47 (s, 1H)

25 ESI-MS m/z 505 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 353 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 3-amino-9-fluorenone selon la méthode O.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68 (s, 4H) ; 3.20 (s, 2H) ; 4.77 (d, 4H) ; 7.40 (m, 2H) ; 7.62-7.70 (m, 5H) ; 8.22-8.30 (m, 2H) ; 9.03 (s, 1H) ; 10. (s, 1H)

ESI-MS m/z 480 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 354 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 4-amino-4'-chlorobenzophenone selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.70 (s, 4H) ; 3.19 (s, 2H) ; 4.78  
5 (d, 4H) ; 7.37-8.29 (m, 10H) ; 9.02 (s, 1H) ; 10.77 (s, 1H).  
ESI-MS m/z 516 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 355 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-phenoxy-  
10 pyridin-3-ylamine (voir méthode K1) selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68 (s, 4H) ; 3.19 (s, 2H) ; 4.75  
(d, 4H) ; 7.06-7.20 (m, 4H) ; 7.35-7.44 (m, 3H) ; 8.23 (t,  
2H) ; 8.49 (d, 1H) ; 9.01 (s, 1H) ; 10.56 (s, 1H).

ESI-MS m/z 471 [M+H]<sup>+</sup>

15

4.58) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 43.Exemple 356 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 43 et de 4-(4-  
20 chloro-phenoxy)-phenylamine selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 2.83 (t, 2H) ; 3.02  
(s, 2H) ; 3.60 (t, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 6.99-7.08 (m, 4H) ;  
7.33-7.44 (m, 4H) ; 7.80-7.90 (m, 4H) ; 10.24 (s, 1H)

ESI-MS m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>

25

4.59) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 44.Exemple 357 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 44 et de 4-(4-  
30 chloro-phenoxy)-phenylamine selon la méthode N.

ESI-MS m/z 509 [M+H]<sup>+</sup>

4.60) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 45.

Exemple 358 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 45 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.61 (s, 4H) ; 3.01 (s, 2H) ; 3.11-  
5 3.37 (m, 2H) ; 4.53-5.69 (d, 2H) ; 4.78-4.83 (m, 1H) ; 6.61  
(d, 2H) ; 6.98 (d, 2H) ; 7.67-7.79 (m, 4H) ; 9.16 (s, 1H) ;  
10.12 (s, 1H)

ESI-MS m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>

10 Exemple 359 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 45 et de N-(3,4-dichlorophenyl)piperazine hydrochloride selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.59 (s, 4H) ; 2.87-3.07 (m, 12H) ;  
4.64 (d, 2H) ; 4.87 (t, 1H) ; 6.60 (d, 2H) ; 6.11 (d, 2H) ;  
15 7.12-7.41 (m, 3H) ; 9.18 (s, 1H)

ESI-MS m/z 544 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 360 :

20 Préparé à partir de l'intermédiaire 45 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.26 (s, 9H) ; 1.60 (s, 4H) ; 2.98  
(t, 2H) ; 3.13-3.17 (m, 2H) ; 4.03 (s, 1H) ; 4.53-4.78 (m,  
2H) ; 6.60 (d, 2H) ; 6.97 (d, 2H) ; 7.33 (d, 2H) ; 7.45 (d,  
2H) ; 9.17 (s, 1H) ; 9.68 (s, 1H)

25 ESI-MS m/z 463 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 361 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 45 et de N,N-diméthyl-p-phenylenediamine selon la méthode N.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60 (s, 4H) ; 2.85 (s, 6H) ; 3.01  
(s, 2H) ; 3.13-3.33 (m, 2H) ; 4.01 (s, 1H) ; 4.52-4.74 (m,  
2H) ; 6.50-6.70 (m, 4H) ; 6.96 (d, 2H) ; 7.32 (d, 2H) ; 9.15  
(s, 1H) ; 9.43 (s, 1H)

ESI-MS m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>

4.61) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 46.Exemple 362 :

5 Préparé à partir de l'intermédiaire 46 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode O.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60 (s, 4H) ; 2.99 (s, 2H) ; 3.15-3.23 (m, 1H) ; 3.45-3.51 (m, 1H) ; 4.49 (s, 1H) ; 4.68 (s, 1H) ; 4.91 (m, 1H) ; 7.21 (m, 5H) ; 7.68-7.80 (m, 4H) ;  
10 10.16 (s, 1H)

ESI-MS m/z 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 363 :

15 Préparé à partir de l'intermédiaire 46 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode O.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.26 (m, 9H) ; 1.60 (s, 4H) ; 2.97 (s, 2H) ; 3.18-3.27 (m, 1H) ; 3.43-3.49 (m, 1H) ; 4.48 (s, 1H) ; 4.67 (s, 1H) ; 4.86 (m, 1H) ; 7.18-7.23 (s, 5H) ; 7.31 (d, 2H) ; 7.45 (d, 2H) ; 9.71 (s, 1H)

20 ESI-MS m/z 447  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 364 :

25 Préparé à partir de l'intermédiaire 46 et de 3-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode O.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60 (s, 4H) ; 3.13-3.21 (m, 1H) ; 3.47 (m, 1H) ; 4.48 (s, 1H) ; 4.69 (s, 1H) ; 4.90 (m, 1H) ; 7.17-7.26 (m, 5H) ; 7.44 (d, 1H) ; 7.57 (t, 1H) ; 7.81 (d, 1H) ; 8.00 (s, 1H) ; 10.14 (s, 1H)

Exemple 365 :

30 Préparé à partir de l'intermédiaire 46 et de 4-chloro-3-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode O.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60 1.60 (s, 4H) ; 2.99 (s, 2H) ; 3.13-3.18 (m, 1H) ; 3.44-3.50 (m, 1H) ; 4.48 (s, 1H) ; 4.69

(s, 1H) ; 4.89 (m, 1H) ; 7.17-7.26 (m, 5H) ; 7.69 (d, 1H) ; 7.85-7.88 (m, 1H) ; 8.11 (s, 1H) ; 10.24 (s, 1H)

4.62) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 47.

5

Exemple 366 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 47 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode O.

ESI-MS m/z 486 [M+H]<sup>+</sup>

10

Exemple 367 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 47 et de 4-benzyloxyaniline selon la méthode O.

ESI-MS m/z 536 [M+H]<sup>+</sup>

15

Exemple 368 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 47 et de 4-isopropylaniline selon la méthode O.

ESI-MS m/z 472 [M+H]<sup>+</sup>

20

Exemple 369 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 47 et de 4-n-butylaniline selon la méthode O.

ESI-MS m/z 486 [M+H]<sup>+</sup>

25

Exemple 370 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 47 et de 1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine selon la méthode O.

ESI-MS m/z 567 [M+H]<sup>+</sup>

30

4.63) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 48.

Exemple 371 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 48 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode O.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.27 (s, 9H) ; 1.61 (s, 4H) ; 2.96-3.02 (m, 2H) ; 3.39-3.62 (m, 2H) ; 4.59-4.70 (d, 2H) ; 4.84-4.89 (m, 1H) ; 6.96-7.65 (m, 9H) ; 9.71 (s, 1H) ; 10.79 (s, 1H)

ESI-MS m/z 486  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.64) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 49.

10

Exemple 372 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 49 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode O.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.27 (s, 9H) ; 1.61 (s, 4H) ; 2.89-3.03 (m, 2H) ; 3.37-3.60 (m, 2H) ; 3.68 (s, 3H) ; 4.55-4.69 (d, 2H) ; 4.81-4.86 (m, 1H) ; 6.96-7.68 (m, 9H) ; 9.74 (s, 1H)

ESI-MS m/z 500  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.65) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 50.

20

Exemple 373 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 50 et de 4-tert-butylaniline selon la méthode O.

25 ESI-MS m/z 437  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 374 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 50 et de 4-chloro-3-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode O.

30 ESI-MS m/z 483  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4.66) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 51.

Exemple 375 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 51 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.40 (d, 3H) ; 1.66 (s, 4H) ; 3.04-3.13 (m, 2H) ; 4.69-4.76 (m, 3H) ; 7.68 (d, 2H) ; 7.76 (d, 2H) ; 10.00 (s, 1H)

ESI-MS m/z 383 [M+H]<sup>+</sup>

4.67) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 52.

10 Exemple 376 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 52 et de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.87 (d, 6H) ; 1.66 (s, 4H) ; 1.82 (m, 2H) ; 2.07 (m, 1H) ; 3.06-3.14 (m, 2H) ; 4.72 (m, 3H) ; 7.68 (d, 2H) ; 7.76 (d, 2H) ; 10.03 (s, 1H)

ESI-MS m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>

4.68) Composés préparés à partir du composé 1.

20 Exemple 377 :

Préparé à partir du composé 1 et de 1-phenyl-1-cyclopropanecarboxylic acid selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.91 (t, 2H) ; 1.30 (t, 2H) ; 1.64 (s, 4H) ; 2.93 (s, 2H) ; 3.08-3.18 (m, 2H) ; 3.35 (m, 2H) ; 4.65 (s, 2H) ; 6.76 (t, 1H) ; 7.30 (m, 5H)

ESI-MS m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 378 :

30 Préparé à partir du composé 1 et d'indazole-3-carboxylic acid selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 2.99 (s, 2H) ; 3.05 (q, 2H) ; 3.39 (t, 2H) ; 4.45 (m, 2H) ; 4.66 (s, 2H) ; 5.15-5.29 (m, 2H) ; 5.87 (m, 1H) ; 7.22 (t, 1H)

ESI-MS m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>



Exemple 379 :

Préparé à partir du composé 1 et de 2-(4-chlorophenoxy)isobutyric acid selon la méthode O.

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.37 (s, 6H) ; 1.64 (s, 4H) ; 2.97 (s, 2H) ; 3.16-3.30 (m, 2H) ; 3.42-3.51 (m, 2H) ; 4.66 (s, 2H) ; 6.88 (d, 2H) ; 7.33 (d, 2H) ; 8.18 (t, 1H)

ESI-MS m/z 407 [M+H] $^+$

10 Exemple 380 :

Préparé à partir du composé 1 et de salicylic acid selon la méthode O.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.63 (s, 4H) ; 3.01 (m, 2H) ; 3.40 (m, 2H) ; 3.54 (m, 2H) ; 4.66 (s, 2H) ; 6.89 (m, 2H) ; 7.36-  
15 7.42 (m, 1H) ; 7.69-7.71 (d, 1H) ; 8.86 (t, 1H) ; 12.34 (m, 1H)

ESI-MS m/z 331 [M+H] $^+$

Exemple 381 :

20 Préparé à partir du composé 1 et de 4-phenoxybenzoic acid selon la méthode O.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 (s, 4H) ; 3.11 (s, 2H) ; 3.30 (m, 2H) ; 3.55 (m, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 6.95-7.10 (m, 4H) ;  
25 7.20-7.31 (m, 1H) ; 7.45-7.55 (m, 2H) ; 7.70-7.80 (m, 2H) ; 8.45 (s, 1H)

ESI-MS m/z 407 [M+H] $^+$

Exemple 382 :

30 Préparé à partir du composé 1 et de 4-aminophenylacetic acid selon la méthode O.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68 (s, 4H) ; 2.90 (s, 2H) ; 3.07-3.20 (m, 4H) ; 3.35-3.45 (m, 2H) ; 4.68 (s, 2H) ; 5.05 (s, 2H) ; 6.50 (d, 2H) ; 6.82 (d, 2H) ; 7.80 (m, 1H)

ESI-MS m/z 344 [M+H] $^+$

Exemple 383 :

Préparé à partir du composé 1 et de 4-(4-aminophenyl)butyric acid selon la méthode O.

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.68-1.70 (m, 6H) ; 2.00 (m, 2H) ;  
2.40 (m, 2H) ; 3.00 (s, 2H) ; 3.15 (m, 2H) ; 3.40 (m, 2H) ;  
4.68 (s, 2H) ; 4.80 (s, 2H) ; 6.50 (d, 2H) ; 6.80 (d, 2H) ;  
7.85 (t, 1H)

ESI-MS m/z 372  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

Exemple 384 :

Préparé à partir du composé 1 et de 9-fluorenone-2-carboxylic acid selon la méthode O.

ESI-MS m/z 417  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

Exemple 385 :

Préparé à partir du composé 1 et de 3-methylindene-2-carboxylate selon la méthode O.

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 2.39-2.41 (s, 3H) ;  
3.02 (s, 2H) ; 3.30 (m, 2H) ; 3.49-3.56 (m, 4H) ; 4.62 (s,  
2H) ; 7.28-7.48 (m, 4H) ; 7.85 (t, 1H)

ESI-MS m/z 367  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 386 :

25 Préparé à partir du composé 1 et de 4-(3-methyl-5-oxo-2-pyrazolin-1-yl)benzoic acid selon la méthode O.

ESI-MS m/z 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple 387 :

30 Préparé à partir du composé 1 et d'alpha-phenyl-o-toluic acid selon la méthode O.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.64 (s, 4H) ; 2.95 (s, 2H) ; 3.50  
(t, 2H) ; 4.02-4.40 (m, 4H) ; 4.68 (s, 2H) ; 7.13-7.35 (m,  
9H) ; 8.35 (t, 1H)

ESI-MS m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 388 :

Préparé à partir du composé 1 et de 3-chloro-4-  
5 methoxybenzoic acid selon la méthode O.

ESI-MS m/z 379 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 389 :

Préparé à partir du composé 1 et de fusaric acid selon  
10 la méthode V.

ESI-MS m/z 372 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 390 :

Préparé à partir du composé 1 et de 5-(4-chlorophenyl)-  
15 2-furoic acid selon la méthode O.

ESI-MS m/z 415 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 391 :

Préparé à partir du composé 1 et de (2-naphthoxy)acetic  
20 acid selon la méthode O.

ESI-MS m/z 395 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 392 :

Préparé à partir du composé 1 et de 4-benzoylbenzoic  
25 acid selon la méthode O.

ESI-MS m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 393 :

Préparé à partir du composé 1 et de 5-hydroxyindole-2-  
30 carboxylic acid selon la méthode O.

ESI-MS m/z 370 [M+H]<sup>+</sup>

4.69) Composés préparés par la méthode P.

Exemple 394 :

Préparé à partir de furfurylamine selon la méthode P.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 3H) ; 3.05 (m, 3H) ; 4.22 (d, 2H) ; 4.69 (d, 2H) ; 5.03 (t, 1H) ; 6.22 (s, 1H) ; 6.37 (s, 1H) ; 7.56 (s, 1H) ; 8.42 (t, 1H) ; 13.01 (m, 1H)

ESI-MS m/z 363 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 395 :

Préparé à partir de cyclopropanemethylamine selon la méthode P.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.11 (d, 2H) ; 0.36 (d, 2H) ; 0.82 (m, 1H) ; 1.62 (s, 4H) ; 2.18-2.38 (m, 2H) ; 2.73-3.06 (m, 2H) ; 4.69 (d, 2H) ; 5.01 (t, 1H) ; 8.00 (t, 1H) ; 13.04 (m, 1H)

ESI-MS m/z 337 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 396 :

Préparé à partir de 3,5-dichloroaniline selon la méthode P.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 2.59-2.67 (m, 1Ha) ; 3.11 (s, 2H) ; 3.20-3.28 (m, 1Ha') ; 4.70 (d, 2H) ; 5.04-5.09 (m, 1H) ; 7.27 (s, 2H) ; 7.61 (s, 2H) ; 10.41 (s, 1H) ; 13.21 (m, 1H)

ESI-MS m/z 427 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 397 :

Préparé à partir d'ethyl 4-aminophenylacetate selon la méthode P.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (t, 3H) ; 1.63 (s, 4H) ; 3.10 (s, 2H) ; 3.58 (s, 2H) ; 4.03-4.10 (q, 2H) ; 4.71 (d, 2H) ; 5.08 (t, 1H) ; 7.17 (d, 2H) ; 7.49 (d, 2H) ; 10.05 (s, 1H) ; 13.10 (m, 1H)

ESI-MS m/z 445 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 398 :

Préparé à partir de 2-chloroaniline selon la méthode P.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (s, 4H) ; 3.10 (s, 2H) ; 4.72 (d, 2H) ; 5.08 (t, 1H) ; 7.15-7.63 (m, 4H) ; 9.69 (s, 1H) ;  
5 13.13 (m, 1H)

ESI-MS m/z 393 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 399 :

Préparé à partir de 4-nitro-3-(trifluorométhyl)aniline  
10 selon la méthode P.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 2.67-2.74 (m, 1Ha) ;  
3.11 (s, 2H) ; 3.19-3.30 (m, 1Ha') ; 4.70 (d, 2H) ; 5.06-  
5.10 (m, 1H) ; 7.99 (d, 1H) ; 8.21 (m, 2H) ; 10.93 (s, 1H) ;  
13.28 (m, 1H)

15 ESI-MS m/z 472 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 400 :

Préparé à partir de 4-chloro-3-(trifluorométhyl)aniline  
selon la méthode P.

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 2.60-2.67 (m, 1Ha) ;  
3.22-3.30 (m, 1Ha') ; 4.70 (d, 2H) ; 5.06-5.10 (m, 1H) ;  
7.67 (m, 1H) ; 7.75-7.79 (m, 1H) ; 8.16 (s, 1H) ; 10.52 (s,  
1H) ; 13.20 (m, 1H)

ESI-MS m/z 461 [M+H]<sup>+</sup>

25

Exemple 401 :

Préparé à partir de N-(4-fluorophenyl)piperazine selon  
la méthode P.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 2.60-2.67 (m, 1Ha) ;  
3.02 (m, 4H) ; 3.08 (s, 2H) ; 3.18-3.26 (m, 1Ha') ; 3.55 (m,  
4H) ; 4.70 (d, 2H) ; 5.12 (t, 1H) ; 6.94-7.04 (m, 4H)

ESI-MS m/z 446 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 402 :

Préparé à partir de tryptamine selon la méthode P.

ESI-MS m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 403 :

5 Préparé à partir de 5-aminoindazole selon la méthode P.

ESI-MS m/z 399 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 404 :

10 Préparé à partir de 4-(trifluorométhyl)aniline selon la méthode P.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 2.59-3.28 (m, 2H) ; 3.10 (s, 2H) ; 4.70 (d, 2H) ; 5.10 (t, 1H) ; 7.64-7.78 (m, 4H) ; 10.42 (s, 1H)

ESI-MS m/z 427 [M+H]<sup>+</sup>

15

Exemple 405 :

Préparé à partir de 4'-piperazinoacetophenone selon la méthode P.

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (s, 4H) ; 2.64-2.71 (m, 1Ha) ; 3.05 (s, 2H) ; 3.18-3.25 (m, 1Ha') ; 3.46-3.64 (m, 8H) ; 4.69 (d, 2H) ; 5.05 (t, 1H) ; 6.64-8.13 (m, 4H)

ESI-MS m/z 470 [M+H]<sup>+</sup>

Exemple 406 :

25 Préparé à partir de 1-(2-pyridyl)piperazine selon la méthode P.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (s, 4H) ; 2.60-2.67 (m, 1Ha) ; 3.02 (m, 4H) ; 3.08 (s, 2H) ; 3.18-3.26 (m, 1Ha') ; 3.55 (m, 4H) ; 4.70 (d, 2H) ; 5.12 (t, 1H) ; 6.94-7.04 (m, 4H)

30 ESI-MS m/z 429 [M+H]<sup>+</sup>

4.70) Composés préparés par la méthode Q.

Exemple 407 :

Préparé à partir de 4-(trifluoromethoxy)benzoic acid selon la méthode Q.

ESI-MS m/z 445  $[M+H]^+$

5      Exemple 408 :

Préparé à partir de 3,4-dichlorobenzoic acid selon la méthode Q.

ESI-MS m/z 445  $[M+H]^+$

10      4.71) Composés préparés par la méthode R.

Exemple 409 :

Préparé à partir du composé de l'exemple 340 selon la méthode R.

15       $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.66 (s, 4H) ; 3.14 (s, 2H) ; 4.63 (s, 2H) ; 4.74 (s, 2H) ; 7.08-7.17 (m, 3H) ; 7.30-7.47 (m, 4H) ; 7.88-8.50 (m, 4H) ; 10.41 (s, 1H)

ESI-MS m/z 504  $[M-\text{HCl}+H]^+$

Pf = 212-215°C

20

Exemple 410 :

Préparé à partir du composé de l'exemple 346 selon la méthode R.

25       $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.68 (m, 4H) ; 3.19 (s, 2H) ; 4.76 (d, 4H) ; 7.11-7.18 (m, 3H) ; 7.36-7.48 (m, 3H) ; 8.24-8.31 (m, 2H) ; 8.52 (s, 1H) ; 9.03 (s, 1H) ; 10.67 (s, 1H)

ESI-MS m/z 505  $[M-2\text{HCl}+H]^+$

Pf = 225-230°C

30      4.72) Composés préparés par la méthode S.

Exemple 411 :

Préparé à partir du composé de l'exemple 340 selon la méthode S.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.66 (s, 4H) ; 2.37 (s, 3H) ; 3.14 (s, 2H) ; 4.63 (s, 2H) ; 4.74 (s, 2H) ; 7.09-7.17 (m, 3H) ; 7.34-7.47 (m, 4H) ; 7.88-8.51 (m, 4H) ; 10.40 (s, 1H)

ESI-MS  $m/z$  504  $[\text{M-HSO}_3\text{CH}_3+\text{H}]^+$

5 Pf = 203°C

4.73) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 42.

Exemple 412 :

10 N-[6-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(4-chloro-phenylsulfanyl)-pyridin-3-ylamine selon la méthode O.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.63 (s, 1H) ; 8.99 (s, 1H) ; 8.80 (s, 1H) ; 8.24 (d, 1H) ; 8.09 (d, 1H) ; 7.53 (s, 4H) ; 7.36 (d, 1H) ; 7.19 (d, 1H) ; 4.77 (s, 2H) ; 4.74 (s, 2H) ; 3.19 (s, 2H) ; 1.68 (s, 4H).

ESI-MS  $m/z$  521  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

Le composé 6-(4-chloro-phenylsulfanyl)-pyridin-3-ylamine a été préparé selon un mode opératoire identique à la méthode K1 à partir de 4-chlorothiophenol.

25 Exemple 413 :

N-[6-(4-Chloro-phenyl)-pyridin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(4-chloro-phenyl)-pyridin-3-ylamine selon la méthode O.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.72 (s, 1H) ; 9.02 (d, 2H) ; 8.29 (m, 2H) ; 8.11 (d, 2H) ; 8.03 (d, 1H) ; 7.54 (d, 2H) ; 7.38 (d, 1H) ; 4.78 (s, 2H) ; 4.75 (s, 2H) ; 3.19 (s, 2H) ; 1.69 (s, 4H).



ESI-MS  $m/z$  489  $[M+H]^+$

Le composé 6-(4-chloro-phenyl)-pyridin-3-ylamine a été préparé par réduction au chlorure d'étain dans l'éthanol de la 2-(4-chloro-phenyl)-5-nitro-pyridine.

La 2-(4-chloro-phenyl)-5-nitro-pyridine a été préparée par réaction de Suzuki entre la 2-bromo-5-nitropyridine et l'acide 4-chlorobenzeneboronique selon un mode opératoire identique à la méthode E.

Exemple 414 :

N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-pyridazin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(4-chloro-phenoxy)-pyridazin-3-ylamine selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.61 (s, 1H) ; 9.05 (s, 1H) ; 8.43 (d, 1H) ; 8.30 (dd, 1H) ; 7.59 (d, 1H) ; 7.52 (d, 2H) ; 7.34 (d, 1H) ; 7.28 (d, 2H) ; 4.77 (s, 2H) ; 4.74 (s, 2H) ; 3.19 (s, 2H) ; 1.68 (s, 4H).

ESI-MS  $m/z$  489  $[M+H]^+$

Le composé 6-(4-chloro-phenoxy)-pyridazin-3-ylamine a été préparé par réaction entre la 3-amino-6-chloropyridazine et le 4-chlorophénol dans de la soude aqueuse en tube scellé à 170°C pendant 16h, selon une méthode décrite (17).

4.74) Composés préparés par la méthode R.

Exemple 415 :

N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-pyridazin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide hydrochloride

Préparé à partir du composé de l'exemple 414 selon la méthode R.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.61 (s, 1H) ; 9.05 (s, 1H) ; 8.42 (d, 1H) ; 8.31 (d, 1H) ; 7.58 (d, 1H) ; 7.51 (d, 2H) ; 7.34 (d, 1H) ; 7.28 (d, 2H) ; 4.77 (s, 2H) ; 4.73 (s, 2H) ; 3.19 (s, 2H) ; 1.68 (s, 4H).

ESI-MS m/z 489 [M-HCl+H]<sup>+</sup>

4.75) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 42.

10

Exemple 416 :

6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[4-(4-fluoro-benzoyl)-phenyl]-nicotinamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de (4-amino-phenyl)-(4-fluoro-phenyl)-methanone selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.76 (s, 1H) ; 9.02 (s, 1H) ; 8.27 (d, 1H) ; 7.97 (d, 2H) ; 7.79 (m, 4H) ; 7.39 (m, 3H) ; 4.78 (s, 2H) ; 4.75 (s, 2H) ; 3.19 (s, 2H) ; 1.69 (s, 4H).

ESI-MS m/z 500 [M+H]<sup>+</sup>

20

Le composé (4-amino-phenyl)-(4-fluoro-phenyl)-methanone a été préparé par par réduction au chlorure d'étain dans l'éthanol de la 4-fluoro-4'-nitrobenzophenone commerciale.

25 Exemple 417 :

N-[6-(4-Chloro-benzyloxy)-pyridin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(4-chloro-benzyloxy)-pyridin-3-ylamine selon la méthode O.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.45 (s, 1H) ; 9.00 (s, 1H) ; 8.51 (s, 1H) ; 8.24 (dd, 1H) ; 8.05 (dd, 1H) ; 7.46 (m, 4H) ; 7.35 (d, 1H) ; 6.93 (d, 1H) ; 5.34 (s, 2H) ; 4.77 (s, 2H) ; 4.74 (s, 2H) ; 3.19 (s, 2H) ; 1.68 (s, 4H).

ESI-MS  $m/z$  519  $[M+H]^+$

Le composé 6-(4-chloro-benzyloxy)-pyridin-3-ylamine a été préparé selon un mode opératoire identique à la méthode K1 à partir de 4-chlorobenzyl alcohol.

4.76) Composés préparés par la méthode U.

Exemple 418 :

10 N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-1-oxy-pyridin-3-yl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide

Préparé à partir du composé de l'exemple 344 selon la méthode U.

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.58 (s, 1H) ; 8.95 (sd, 1H) ; 7.90 (d, 2H) ; 7.72 (dd, 1H) ; 7.40 (m, 5H) ; 6.97 (d, 2H) ; 4.75 (s, 2H) ; 4.64 (s, 2H) ; 3.14 (s, 2H) ; 1.67 (s, 4H).

ESI-MS  $m/z$  520  $[M+H]^+$

20 4.77) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 42.

Exemple 419 :

6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-nicotinamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-ylamine selon la méthode O.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.65 (s, 1H) ; 9.02 (s, 1H) ; 8.67 (s, 1H) ; 8.53 (s, 1H) ; 8.29 (m, 2H) ; 7.99 (d, 1H) ; 7.90 (d, 1H) ; 7.37 (d, 1H) ; 7.29 (d, 1H) ; 4.77 (s, 2H) ; 4.74 (s, 2H) ; 3.19 (s, 2H) ; 1.68 (s, 4H).

ESI-MS  $m/z$  540  $[M+H]^+$

Le composé 6-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-ylamine a été préparé selon un mode opératoire identique à la méthode K1 à partir de 5-hydroxy-2-(trifluorométhyl)pyridine.

La 5-hydroxy-2-(trifluorométhyl)pyridine a été préparée à partir de 5-amino-2-(trifluorométhyl)pyridine selon une méthode décrite (18).

10

4.78) Composés préparés par la méthode R.

Exemple 420 :

6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-nicotinamide hydrochloride

Préparé à partir du composé de l'exemple 419 selon la méthode R.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.66 (s, 1H) ; 9.02 (s, 1H) ; 8.67 (s, 1H) ; 8.54 (s, 1H) ; 8.28 (m, 2H) ; 7.98 (d, 1H) ; 7.90 (dd, 1H) ; 7.37 (d, 1H) ; 7.29 (d, 1H) ; 4.77 (s, 2H) ; 4.74 (s, 2H) ; 3.19 (s, 2H) ; 1.68 (s, 4H).

ESI-MS m/z 489 [M-HCl+H]<sup>+</sup>

25 4.79) Composés préparés par la méthode E.

Exemple 421 :

[6-(4-Trifluorométhyl-phenyl)-pyridazin-3-yl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-diméthyl-propyl ester

Préparé à partir de (6-chloro-pyridazin-3-yl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-diméthyl-propyl ester (à la place du carbamate 4-iodo)

et de 4-(trifluorométhyl)benzeneboronic acid selon la méthode E.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (bs, 1H) ; 8.33 (d, 3H) ; 8.23 (d, 1H) ; 7.91 (d, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 3.83 (s, 2H) ; 3.36 (s, 2H) ; 3.04 (s, 2H) ; 1.63 (s, 4H) ; 0.91 (s, 4H).

ESI-MS m/z 519 [M+H]<sup>+</sup>

Le composé (6-chloro-pyridazin-3-yl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-diméthyl-propyl ester a été préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 3-amino-6-chloropyridazine selon la méthode B.

4.80) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 42.

Exemple 422 :

6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(4-trifluorométhyl-benzoyl)-pyridazin-3-yl]-nicotinamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de (6-amino-pyridazin-3-yl)-(4-trifluorométhyl-phenyl)-methanone selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.09 (bs, 1H) ; 9.10 (s, 1H) ; 8.66 (d, 1H) ; 8.36 (d, 2H) ; 8.22 (d, 2H) ; 7.96 (d, 2H) ; 7.37 (d, 1H) ; 4.78 (s, 2H) ; 4.75 (s, 2H) ; 3.20 (s, 2H) ; 1.69 (s, 4H).

ESI-MS m/z 552 [M+H]<sup>+</sup>

Le composé (6-amino-pyridazin-3-yl)-(4-trifluorométhyl-phenyl)-methanone a été préparé en deux étapes à partir de 3,6-dichloropyridazine et de 4-(trifluorométhyl)phenylacetonitrile selon une méthode décrite (18).

4.81) Composés préparés par la méthode R.Exemple 423 :

6-(3,5-Dioxo-10-Oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(4-trifluoromethyl-benzoyl)-pyridazin-3-yl]-nicotinamide hydrochloride

Préparé à partir du composé de l'exemple 422 selon la méthode R.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.09 (bs, 1H) ; 9.10 (s, 1H) ; 8.36 (m, 2H) ; 8.22 (d, 2H) ; 7.96 (d, 2H) ; 7.37 (d, 1H) ; 4.78 (d, 2H) ; 4.75 (s, 2H) ; 3.20 (s, 2H) ; 1.69 (s, 4H).

ESI-MS m/z 552 [M-HCl+H]<sup>+</sup>

4.81) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 42.Exemple 424 :

N-(6-Cyclopropylmethoxy-pyridin-3-yl)-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-cyclopropylmethoxy-pyridin-3-ylamine selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.41 (s, 1H) ; 8.99 (sd, 1H) ; 8.47 (sd, 1H) ; 8.23 (dd, 1H) ; 8.01 (dd, 1H) ; 7.35 (d, 1H) ; 6.85 (d, 1H) ; 4.78 (s, 2H) ; 4.73 (s, 2H) ; 4.07 (d, 2H) ; 3.17 (s, 2H) ; 1.68 (s, 4H) ; 1.23 (m, 1H) ; 0.55 (m, 2H) ; 0.32 (m, 2H).

ESI-MS m/z 449 [M+H]<sup>+</sup>

Le composé 6-cyclopropylmethoxy-pyridin-3-ylamine a été préparé selon un mode opératoire identique à la méthode K1 à partir de cyclopropyl carbinol.

Exemple 425 :

6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(1-methyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-nicotinamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(1-methyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-ylamine selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.60 (s, 1H) ; 9.00 (sd, 1H) ; 8.52 (sd, 1H) ; 8.24 (m, 2H) ; 7.36 (d, 1H) ; 7.17 (d, 1H) ; 6.75 (s, 1H) ; 4.78 (s, 2H) ; 4.74 (s, 2H) ; 3.90 (s, 3H) ; 3.19 (s, 2H) ; 1.68 (s, 4H).

ESI-MS m/z 543 [M+H]<sup>+</sup>

Le composé 6-(1-methyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-ylamine a été préparé selon un mode opératoire identique à la méthode K1 à partir de 3-hydroxy-1-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazole.

#### Exemple 426 :

6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-nicotinamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 42 et de 6-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-ylamine selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96 (s, 1H) ; 8.33 (dd, 2H) ; 8.22 (s, 1H) ; 8.12 (dd, 1H) ; 7.31 (d, 1H) ; 7.09 (d, 1H) ; 6.33 (s, 1H) ; 4.94 (s, 2H) ; 4.85 (s, 2H) ; 3.80 (s, 3H) ; 3.01 (s, 2H) ; 1.90 (m, 2H) ; 1.67 (m, 2H).

ESI-MS m/z 543 [M+H]<sup>+</sup>

Le composé 6-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-ylamine a été préparé selon un mode opératoire identique à la méthode K1 à partir de 1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-ol.

4.82) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 41.Exemple 427 :

5            4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(4-trifluoromethyl-benzoyl)-pyridazin-3-yl]-benzamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de (6-amino-pyridazin-3-yl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methanone (voir  
10 exemple 428) selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.85 (s, 1H) ; 8.66 (d, 1H) ; 8.35 (d, 1H) ; 8.22 (d, 2H) ; 8.03 (d, 2H) ; 7.96 (d, 2H) ; 7.37 (d, 2H) ; 4.75 (s, 2H) ; 4.65 (s, 2H) ; 3.15 (s, 2H) ; 1.67 (s, 4H).

15            ESI-MS m/z 551 [M+H]<sup>+</sup>

4.83) Composés préparés par la méthode E.Exemple 428 :

20            [6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester

Préparé à partir de (6-chloro-pyridin-3-yl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0\*2,6\*]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester (à la place du carbamate 4-iodo) et de 4-(trifluoromethyl)benzeneboronic acid selon la  
25 méthode E.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.02 (s, 1H) ; 8.78 (s, 1H) ; 8.25 (d, 2H) ; 8.04 (s, 2H) ; 7.82 (d, 2H) ; 4.70 (s, 2H) ; 3.83 (s, 2H) ; 3.36 (s, 2H) ; 3.04 (s, 2H) ; 1.64 (s, 4H) ; 0.90 (s, 6H).

30            ESI-MS m/z 518 [M+H]<sup>+</sup>



Le composé (6-chloro-pyridin-3-yl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester a été préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 2-chloro-5-aminopyridine selon la  
5 méthode B.

4.84) Composés préparés par la méthode R.

Exemple 429 :

10 [6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester hydrochloride

Préparé à partir du composé de l'exemple 434 selon la méthode R.

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.05 (s, 1H) ; 8.79 (s, 1H) ; 8.26 (d, 2H) ; 8.07 (s, 2H) ; 7.82 (d, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 3.83 (s, 2H) ; 3.35 (s, 2H) ; 3.04 (s, 2H) ; 1.64 (s, 4H) ; 0.90 (s, 6H).

ESI-MS m/z 518 [M-HCl+H]<sup>+</sup>

20

4.85) Composés préparés par la méthode U.

Exemple 430 :

25 N-[4-(4-Chloro-phénoxy)-phenyl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-1-oxy-nicotinamide

Préparé à partir du composé de l'exemple 349 selon la méthode U.

ESI-MS m/z 520 [M+H]<sup>+</sup>

30 4.86) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 41.

Exemple 431 :

4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-benzamide

5 Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 6-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-ylamine (voir exemple 425) selon la méthode N.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.46 (s, 1H) ; 8.67 (sd, 1H) ; 8.54 (sd, 1H) ; 8.31 (dd, 1H) ; 7.98 (d, 2H) ; 7.89 (m, 3H) ; 7.36 (d, 2H) ; 7.27 (d, 1H) ; 4.75 (s, 2H) ; 4.64 (s, 2H) ; 10 3.14 (s, 2H) ; 1.67 (s, 4H).

ESI-MS m/z 539 [M+H]<sup>+</sup>

#### 4.87) Composés préparés par la méthode R.

##### 15 Exemple 432 :

4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-benzamide hydrochloride

20 Préparé à partir du composé de l'exemple 431 selon la méthode R.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.47 (s, 1H) ; 8.67 (s, 1H) ; 8.55 (s, 1H) ; 8.32 (d, 1H) ; 7.94 (m, 4H) ; 7.36 (d, 2H) ; 7.27 (d, 1H) ; 4.75 (s, 2H) ; 4.64 (s, 2H) ; 3.14 (s, 2H) ; 1.67 (s, 4H).

25 ESI-MS m/z 539 [M-HCl+H]<sup>+</sup>

#### 4.88) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 41.

##### Exemple 433 :

30 4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[4-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-phenyl]-benzamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 4-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-phenylamine selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) d 10.31 (s, 1H) ; 8.85 (m, 4H) ; 7.34 (d, 2H) ; 7.23 (d, 2H) ; 6.16 (s, 1H) ; 4.75 (s, 2H) ; 4.63 (s, 2H) ; 3.79 (s, 3H) ; 3.14 (s, 2H) ; 1.68 (s, 4H).

ESI-MS m/z 541 [M+H]<sup>+</sup>

Le composé 4-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-phenylamine a été préparé selon un mode opératoire identique à la méthode J1 à partir de 1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-ol.

Exemple 434 :

4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-benzamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 6-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-ylamine (voir exemple 432) selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) d 10.48 (s, 1H) ; 8.56 (sd, 1H) ; 8.32 (dd, 1H) ; 7.90 (d, 2H) ; 7.35 (d, 2H) ; 7.29 (d, 2H) ; 6.58 (s, 1H) ; 4.74 (s, 2H) ; 4.64 (s, 2H) ; 3.74 (s, 3H) ; 3.14 (s, 2H) ; 1.67 (s, 4H).

ESI-MS m/z 542 [M+H]<sup>+</sup>

4.89) Composés préparés par la méthode R.

Exemple 435 :

4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-benzamide hydrochloride

Préparé à partir du composé de l'exemple 434 selon la méthode R.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.48 (s, 1H) ; 8.56 (sd, 1H) ; 8.32 (dd, 1H) ; 7.90 (d, 2H) ; 7.36 (d, 2H) ; 7.29 (d, 2H) ; 6.58 (s, 1H) ; 4.74 (s, 2H) ; 4.64 (s, 2H) ; 3.74 (s, 3H) ; 3.14 (s, 2H) ; 1.67 (s, 4H).

ESI-MS  $m/z$  542  $[\text{M-HCl}+\text{H}]^+$

4.90) Composés préparés préparés par la méthode E.

10

Exemple 436 :

[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester

15 Préparé à partir de (5-bromo-pyridin-2-yl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester (à la place du carbamate 4-iodo) et de 4-(trifluoromethyl)benzeneboronic acid selon la méthode E.

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.31 (s, 1H) ; 8.70 (sd, 1H) ; 8.18 (dd, 1H) ; 7.95 (d, 3H) ; 7.83 (d, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 3.80 (s, 2H) ; 3.34 (s, 2H) ; 3.04 (s, 2H) ; 1.64 (s, 4H) ; 0.89 (s, 6H).

ESI-MS  $m/z$  518  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Le composé (5-bromo-pyridin-2-yl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester a été préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 2-amino-5-bromopyridine selon la

30 méthode B.

4.91) Composés préparés préparés par la méthode R.

Exemple 437 :

[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester hydrochloride

Préparé à partir du composé de l'exemple 436 selon la méthode R.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H) ; 8.70 (sd, 1H) ; 8.20 (dd, 1H) ; 7.95 (d, 3H) ; 7.83 (d, 2H) ; 4.69 (s, 2H) ; 3.81 (s, 2H) ; 3.35 (s, 2H) ; 3.04 (s, 2H) ; 1.64 (s, 4H) ; 0.89 (s, 6H).

ESI-MS m/z 518 [M-HCl+H]<sup>+</sup>

#### 4.92) Composés préparés à partir de l'intermédiaire 41.

##### Exemple 438 :

N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-pyridazin-3-yl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 6-(4-chloro-phenoxy)-pyridazin-3-ylamine (voir exemple 420) selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.36 (s, 1H) ; 8.42 (d, 1H) ; 7.98 (d, 2H) ; 7.57 (d, 1H) ; 7.50 (d, 2H) ; 7.34 (d, 2H) ; 7.28 (d, 2H) ; 4.75 (s, 2H) ; 4.63 (s, 2H) ; 3.14 (s, 2H) ; 1.67 (s, 4H).

ESI-MS m/z 505 [M+H]<sup>+</sup>

##### Exemple 439 :

N-[2-(4-Chloro-phenoxy)-pyrimidin-5-yl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide

Préparé à partir de l'intermédiaire 41 et de 2-(4-chloro-phenoxy)-pyrimidin-5-ylamine selon la méthode O.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.55 (s, 1H) ; 8.95 (s, 2H) ; 7.90 (d, 2H) ; 7.50 (d, 2H) ; 7.36 (d, 2H) ; 7.274 (d, 2H) ; 4.74 (s, 2H) ; 4.64 (s, 2H) ; 3.14 (s, 2H) ; 1.66 (s, 4H).

ESI-MS  $m/z$  505  $[M+H]^+$

Le composé 2-(4-chloro-phénoxy)-pyrimidin-5-ylamine a été préparé selon un mode opératoire identique à la méthode K1 à partir de 5-nitro-2-chloropyrimidine et de 4-chlorophenol.

La 5-nitro-2-chloropyrimidine a été préparée en deux étapes par nitration puis chloration de la 2-hydroxypyrimidine selon une méthode décrite (20).

10

4.93) Composés préparés par la méthode E.

Exemple 440 :

[5-Methyl-6-(4-trifluorométhyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-diméthyl-propyl ester

Préparé à partir de (6-chloro-5-méthyl-pyridin-3-yl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-diméthyl-propyl ester (à la place du carbamate 4-iodo) et de 4-(trifluorométhyl)benzeneboronic acid selon la méthode E.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.97 (s, 1H) ; 8.61 (s, 1H) ; 7.93 (s, 1H) ; 7.80 (m, 4H) ; 4.69 (s, 2H) ; 3.82 (s, 2H) ; 3.35 (s, 2H) ; 3.04 (s, 2H) ; 2.34 (s, 3H) ; 1.64 (s, 4H) ; 0.89 (s, 6H).

ESI-MS  $m/z$  532  $[M+H]^+$

Le composé (6-chloro-5-méthyl-pyridin-3-yl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-diméthyl-propyl ester a été préparé à partir de l'intermédiaire 15 et de 5-amino-2-chloro-3-méthylpyridine selon la méthode B.

La 5-amino-2-chloro-3-methylpyridine a été préparée par réduction au chlorure d'étain dans l'éthanol de la 2-chloro-3-methyl-5-nitropyridine.

5        4.94) Composés préparés à partir de l'exemple 173.

Composé S173-1 :

10       Préparé à partir du composé S173-2 selon la méthode T  
ESI-MS m/z 370 [M+H]<sup>+</sup>

Composé S173-2 :

15       Préparé à partir de l'intermédiaire 27 et de 4-(6-methyl-2-benzothiazolyl)phenyl isocyanate selon la méthode I.

ESI-MS m/z 470 [M+H]<sup>+</sup>

Composé S173-3 :

20       Préparé à partir de l'intermédiaire 24 et de 4-(6-methyl-2-benzothiazolyl)phenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>

25       Composé S173-4 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 25 et de 4-(6-methyl-2-benzothiazolyl)phenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 504 [M+H]<sup>+</sup>

30

Composé S173-5 :

Préparé à partir de l'intermédiaire 26 et de 4-(6-methyl-2-benzothiazolyl)phenyl isocyanate selon la méthode A.

ESI-MS m/z 530 [M+H]<sup>+</sup>

Référence Bibliographie des procédés usuels cités :

- 5           (Ref 1) Ostendorf, Martin; Dijkink, Jan; Rutjes, Floris P. J. T.; Hiemstra, Henk; Eur.J.Org.Chem.; 1; 2000; 115 - 124.
- (Ref 2) Cyclic derivatives of succinic and glutaric acids. ; brevet FR 1570452 ; 1969.
- 10          (Ref 3) Shi, Dong-Fang; Bradshaw, Tracey D.; Wrigley, Samantha; McCall, Carol J.; Lelieveld, Peter; et al.; J.Med.Chem.; 39; 17; 1996; 3375-3384.
- (Ref 4) Zhou, Zheng-hong; Chen, Ru-yu; Synth.Commun.; 30; 19; 2000; 3527 - 3534.
- 15          (Ref 5) Abul B. Kazi, Sean Shidmand, Joseph Hajdu; J.Org.Chem.; 64; 26; 1999 ; 9337-9347.
- (Ref 6) Marc J. McKennon, A. I. Meyers, Karlheinz Drauz, and Michael Schwarm; J.Org.Chem.; 58; 13; 1993 ; 3568-3571.
- 20          (Ref 7) Theodoros Markidis, George Kokotos ; J.Org.Chem.; 66; 5; 2001 ; 1919-1923.
- (Ref 8) Lee, Tae Ryong; Niu, Jinkui; Lawrence, David S. ; Journal of Biological Chemistry (1995), 270(10), 5375-80
- 25          (Ref 9) Joshi, Balawant S.; David, Joy; Gawad, Dilip H.; Indian J.Chem.Sect.B; 22; 2; 1983; 131-135.
- (Ref 10) Tian, S. L.; Zhao, S. W.; Zhu, A. T.; Fang, Y.; Li, K. Q. ; Yaoxue Xuebao (1993), 28(11), 870-5.
- (Ref 11) Joshi, Balawant; David, Joy; Gawad, Dilip H. ;
- 30          Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1983), 22B(2), 131-5.
- (Ref 12) Grogan, Charles H.; Rice, Leonard M. ; Journal of Medicinal Chemistry (1963), 6(6), 802-4.



(Ref 13) Lima, Lidia M.; Castro, Paulo; Machado, Alexandre L.; Fraga, Carlos Alberto M.; Lugnier, Claire; Moraes, Vera Lucia Goncalves de; Barreiro ; Bioorg.Med.Chem.; 10; 9; 2002; 3067 - 3073.

5 (Ref 14) Soda, Sumiro; Yamaguchi, Hitoshi; Satoh, Yoshinari; Miki, Tosaku; Hirata, Miyoshi ; Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1980), 28(5), 1408-14.

(Ref 15) McCluskey, Adam; Walkom, Cecilia; Bowyer, Michael C.; Ackland, Stephen P.; Gardiner, Emma; Sakoff, Jennette A.; Bioorg.Med.Chem.Lett.; 11; 22; 2001; 2941 - 2946.

(Ref 16) Greene, Thedora W. and Wuts, Peter G.M. (1999) Protective groups in organic synthesis Third edition, Wiley Interscience.

15 (Ref 17) Barlin, Gordon B.; Davies, Les P.; Ngu, Maria M. L.; Aust.J.Chem.; 41; 11; 1988; 1735-1742.

(Ref 18) Preparation of spiro-azacyclic derivatives and their use as tachykinin antagonists, brevet WO9854187.

(Ref 19) Hamdouchi, Chafiq; Sanchez-Martinez, Concha; Gruber, Joseph; Prado, Miriam del; Lopez, Javier; Rubio, Almudena; Heinz, Beverly A.; J.Med.Chem.; 46; 20; 2003; 4333 - 4341.

(Ref 20) Hurst, Derek T.; Heterocycles; 22; 1; 1984; 79-84.

25

## II. Exemple 2 : Tests d'activités antiprolifératives *in vitro*.

Les activités antiprolifératives des composés de l'invention ont été évaluées par détermination de l'IC50 (concentration permettant d'obtenir une Inhibition de Croissance  $\geq$  à 50 %) sur différentes lignées cellulaires tumorales humaines et animales.

### 1) Préparation des lignées cellulaires tumorales.

Les lignées cellulaires tumorales ont été obtenues de l'American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, Etats-Unis) ou de l'European Collection of Cell Culture (ECACC, Salisbury, Grande-Bretagne).

5

	Lignée	Organe d'origine	Référence commerciale	Ensemen- cement (nombre cellules /puits)	Temps d' incubation des produits	Milieu de culture
Lignées tumorales d'origine humaine	LNCap clone FCG	Prostate	ECACC 91072201	4000	72h	RPMI 1640 +10% SVF+AB
	HT29	Côlon	ECACC 91072201	4000	72h	DMEM + 10% SVF+AB
	A549	Poumon	ECACC 86012804	4000	72h	DMEM + 10% SVF+AB
	MCF7	Sein	ECACC 86012803	4000	72h	DMEM +10% SVF+AB
	PC3	Prostate	ATCC CRL-1435	4000	72h	Ham's F12K + 10% SVF +AB
	HL60	Leucémie	ATCC CCL-240	6000	72h	DMEM +20% SVF+AB
Lignées tumorales d'origine	L1210	Leucémie	ATCC CCL-219	4000	72h	DMEM +10% SVF+AB

murine	P388	Leucémie	ATCC CCL-46	2000	72h	DMEM +10% SVF+AB
	C38	Côlon	NCI	4000	72h	RPMI 1640 +10% SVF+AB
	B16F10	Mélanome	ATCC CRL-6475	4000	72h	DMEM +10% SVF+AB
autres cellules	CHO-K1	Ovaire de hamster	ATCC CCL-61	6000	24h	Ham's F12K + 10% SVF + AB

SVF : sérum de veau foetal (JRH Biosciences, USA, Ref 12107) ;

RPMI 1640 : version 1640 du milieu « Rosswell Park  
5 Memorial Institute » (Gibco, France, Ref 21875) ;

DMEM : Milieu de Eagle modifié par Dulbecco 1000mg/l  
glucose (Gibco, France, ref 31885) ;

Ham's F12K : mélange nutritif F-12K selon la  
modification de Kaighn (Gibco, France, Ref 21127) ;

10 AB : Antibiotiques (Gentamycine (Gibco, France, Ref 15750) à 50µg/ml + Tylosine ( Sigma, Ref T3397 à 8µg/ml).

Après trypsinisation (Trypsine-EDTA, Gibco, France, Ref 25200), les cellules sont colorées au Bleu de Trypan (Sigma,  
15 Ref T8154) pour vérifier leur viabilité et comptées au microscopie sur une cellule de numération Bürker. Après comptage, les cellules sont resuspendues dans du milieu de culture à la densité désirée pour le test (cf. tableau ci-dessus).

Un volume de 90µl de la suspension cellulaire est ensuite déposé dans les 60 puits centraux de plaques 96 puits opaques à fond transparent (Costar, Ref 3610) à l'aide d'un automate de distribution Multidrop 384 (ThermoLabsystems, France). Un volume de 100µl de milieu de culture est déposé dans les puits du pourtour extérieur des plaques de test. Celles-ci sont placées dans un incubateur sous atmosphère humide à 5% de CO<sub>2</sub> et à 37°C pendant 24 heures.

## 2) Détermination de l'IC50.

Une série de 9 dilutions 10 fois concentrées dans du milieu de culture est réalisée pour chaque produit testé (composés de l'invention, composés intermédiaires de l'invention, sous-structures des composés de l'invention et agents anticancéreux conventionnels) à l'aide d'un automate (Gemini, Tecan, France). 10µl de ces dilutions 10 fois concentrées sont ajoutés dans chaque puits pour obtenir le produit à la concentration voulue. Chaque expérience est réalisée en triplicat et répétée.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	M											
B	M	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	TP	B
C												
D												
E												
F												
G		<i>c1</i>	<i>c2</i>	<i>c3</i>	<i>c4</i>	<i>c5</i>	<i>c6</i>	<i>c7</i>	<i>c8</i>	<i>c9</i>		
H	M											

M: Milieu de culture ;

B: Blanc, milieu de culture ;

TP : Témoin de Pousse (cellules sans produit testé) ;

Cn : n<sup>ème</sup> concentration du produit 1 ;

5 cn : n<sup>ème</sup> concentration du produit 2 .

Après ajout des produits, les plaques sont replacées dans l'incubateur sous atmosphère humide à 5% de CO<sub>2</sub> et à 37°C pour une durée de 72 heures.

10 La mesure du nombre de cellules vivantes est réalisée à l'aide du kit de viabilité cellulaire CellTiter-Glo (Promega, France, Ref G7570, G7571, G7572, G7573). Ce kit permet de quantifier la quantité d'ATP présente qui est proportionnelle au nombre de cellules métaboliquement  
15 actives, soit métaboliquement actives. Le test consiste à ajouter aux cellules un réactif préparé extemporanément qui comprend un tampon de lyse pour libérer l'ATP contenu dans les cellules et une composition de l'enzyme luciférase et de son substrat, la luciférine, qui en présence d'ATP génère un  
20 signal luminescent mesuré au luminomètre. Un volume de réactif équivalent au volume de milieu de culture cellulaire (100 µl) est ajouté dans chaque puits. Les plaques sont agitées pendant 2 minutes sur un agitateur orbital à l'abri de la lumière. L'incubation se poursuit ensuite pendant 10  
25 minutes à température ambiante afin de stabiliser le signal luminescent avant de réaliser la lecture au luminomètre (unité de mesure : Unité Relative de Luminescence, RLU).

Les pourcentages de pousse cellulaire pour chaque puits sont calculés à partir de la moyenne des témoins de pousse  
30 (<RLU<sup>TP</sup>> et de la moyenne des blancs (<RLU<sup>B</sup>>) selon la formule :

$$\% \text{ pousse} = (\text{RLU}^{\text{puits}} - \langle \text{RLU}^{\text{B}} \rangle) / (\langle \text{RLU}^{\text{TP}} \rangle - \langle \text{RLU}^{\text{B}} \rangle) * 100.$$

La concentration de produit qui inhibe 50% de la croissance cellulaire (IC50) est alors évaluée par lissage de la courbe dose-réponse par la fonction mathématique :

$$\% \text{ pousse} = 100 / (1 + (C / IC50)^{nH})$$

5 où C est la concentration de produit testé et nH le nombre de Hill.

Les résultats des activités (IC50) sont présentés dans le tableau 1 exposé dans la description.

10 III. Exemple 3 : Tests d'inhibition de l'activité des protéine phosphatases.

La mesure de l'activité de la sérine/thréonine protéine phosphatase PP2A et de son inhibition a suivi la méthode publiée par Fahti A.-R. et al. (*Analytical Chemistry Biochem*, 310, 208-214 (2002)). Cette méthode utilise comme  
15 source enzymatique un lysat cellulaire et comme substrat de la caséine qui est naturellement phosphorylée au niveau de nombreux résidus sérine et thréonine. Le phosphate libéré est mesuré par formation d'un complexe phosphomolybdique qui  
20 produit un dérivé coloré en vert avec le vert de malachite. La méthode nécessite la déphosphatation (élimination du phosphate libre) préalablement au dosage, du lysat cellulaire et de la caséine.

25 1) Préparation du lysat cellulaire et vérification de l'efficacité de la déphosphatation du lysat cellulaire et de la solution de caséine.

Les cellules de la lignée HCT 116 (carcinome colorectal humain) d'une boîte de 10 cm de diamètre sont décollées par grattage, récupérées et lavées avec du tampon TBS froid  
30 (Tampon Salin Tris : Tris/HCl 50 mM, NaCl 150 mM pH 7,5). Les cellules sont reprises dans du tampon phosphatase (Tris/HCl 50 mM, EDTA 0,1mM pH 7,5) et soumises aux ultrasons (3 x 30s puissance 20 à 4°C). Le lysat est

débarrassé des cellules non lysées et des débris cellulaires par centrifugation (10.000 RPM x 10 min à 4°C).

La déphosphatation est réalisée en chromatographiant les extraits protéiques (lysate enzymatique ou caséine de lait de vache (Sigma ref C-5890), solution à 10 mg/ml dans le tampon phosphatase) sur une colonne Sephadex G-25 Superfine (Colonne de dessalage HiTrap de 5 ml ; Amersham Pharmacia). La concentration en protéines des fractions déphosphatées est déterminée par la méthode de Bradford.

2) Détermination de l'activité de PP2A et mesure des constantes d'inhibition.

La mesure de l'activité de PP2A et la mesure des constantes d'inhibition par les composés de l'invention sont réalisées dans des plaques de microtitration de 96 puits selon la méthode publiée par Fahti et al. (*Analytical Chemistry Biochem*, 310, 208-214 (2002)). Le dosage se fait de façon standard dans un volume d'incubation de 70  $\mu$ l, avec un temps d'incubation de 1 h, une quantité de lysat de 10  $\mu$ g de protéine/puits, une quantité de substrat de 20  $\mu$ g de caséine/puits et pour activateur, de la protamine à 5mg/ml dans 0,5 mM de MnCl<sub>2</sub>. La réaction est arrêtée par ajout de 200 $\mu$ l de colorant (25ml de molybdate d'ammonium à 4,2% dans HCl 4M, 75ml de solution de vert de malachite à 45% p/v) et laissée au repos 15 min. L'activité des phosphatases ( $A_{pp}$ ) est mesurée à partir de l'absorbance (Abs) à 630nm selon :

$A_{pp} = Abs_{\text{Essai}} - Abs_{\Sigma(\text{blancs})}$ , avec  $\Sigma(\text{blancs}) = \text{blanc tampon} + \text{blanc substrat} + \text{blanc enzyme}$ .

L'inhibition de l'activité phosphatase due à un composé est évaluée selon  $I_{pp} = (1 - A_{pp}^{\text{Composé}} / A_{pp}^{\text{Témoin}}) * 100 (\%)$  où  $A_{pp}^{\text{Composé}}$  est l'activité phosphatase mesurée en ajoutant une concentration donnée du composé dans le milieu d'incubation.

La mesure de  $I_{pp}$  pour différentes concentrations d'agents inhibiteurs connus a permis d'obtenir une dose-réponse et d'évaluer les IC<sub>50</sub> reportées dans le tableau 2.

Des composés de l'invention ont été testés à une concentration de 20 $\mu$ M (voir tableau 2 dans la description).

IV. Exemple 4 : Tests d'activités antimicrobiennes in vitro.

5           1) Tests antibactériens.

Les activités antibactériennes ont été évaluées *in vitro* par détermination de l'IC<sub>50</sub> (Inhibition de Croissance  $\geq$  à 50%).

10 Les tests ont été réalisés sur les souches bactériennes suivantes :

- Bactéries à Gram positif : *Staphylococcus aureus* (souche 21; Don de l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg), *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus sp.* (souche clinique 17; Don du Dr. G. Prevot, Institut de Bactériologie, Strasbourg) ;  
15 *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

- Bactéries à Gram négatif : *Pseudomonas aeruginosa* (souche 39 Don de l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg) ; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853  
20 et *E. Coli* ATCC 29181. Toutes ces souches sont sensibles aux antibactériens communément utilisés en milieu hospitalier.

a) Préparation des suspensions bactériennes.

Une préculture de 4 ml en milieu LB a été préparée par ensemencement d'une colonie de la souche bactérienne  
25 d'intérêt. La préculture a été incubée à 35-37°C sous agitation pendant 6h. La concentration de la préculture a été évaluée par mesure de la densité optique à 600-620 nm suivant la relation densité bactérienne=f(DO). La concentration a été ajustée par dilution de façon à obtenir  
30 une suspension de 10<sup>6</sup>/ml en concentration finale. La concentration de la suspension bactérienne a été contrôlée par dénombrement des Unités Formant Colonies (UFC). La suspension bactérienne à 10<sup>6</sup>/ml a été diluée en cascade (10<sup>-</sup>



<sup>1</sup>,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ , ...  $10^{-6}$ ) puis 100  $\mu$ l des dilutions  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-4}$  ont été étalés sur des boîtes de gélose LB agar. Les boîtes ont été incubées à 35-37°C pendant 16 à 18h puis les UFC ont été dénombrées.

5        b) Détermination des IC50.

Les IC50 ont été déterminées par un test liquide en microplaques de 96 puits. 20  $\mu$ l d'échantillon à tester (composés de l'invention) ont été distribués en duplicats de façon à obtenir une gamme de concentrations finales de 100 $\mu$ M à 1 $\mu$ M dans les puits. 180  $\mu$ l de suspension bactérienne à  $10^6$ /ml ont été ajoutés dans chaque puits. Les plaques de microtitration ont été incubées à 30-35°C pendant 16 à 18h. La densité optique des puits a été mesurée à 600-620 nm et les résultats ont été interprétés en calculant le pourcentage de pousse dans chaque puits selon la formule :  
15        %Pousse= (DO puits - DO du TS)/(DO du TP - DO du TS)\*100 où DO du TP= DO du témoin de pousse (suspension bactérienne sans échantillon à tester), DO du TS= DO du témoin de stérilité (milieu de culture sans bactéries) et DO puits= DO  
20        du puits dont on souhaite calculer le pourcentage de pousse (suspension bactérienne + échantillon à tester). L'IC50 correspond au puits où le pourcentage de pousse est inférieur ou égal à 50%.

Les résultats des activités antibactériennes (IC50) sont présentés dans le tableau 3 exposé dans la description.

2) Tests antifongiques.

Les activités antifongiques ont été évaluées *in vitro* par détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

30        Les tests ont été réalisés sur les souches de levures suivantes : *Candida albicans* (souche IHEM 8060, Don du Dr. H. Koenig, Hôpital civil, Strasbourg ; souche ATCC 36082) et *Candida glabrata* (souche patient 1 ; Don du Dr. H. Koenig, Hôpital civil, Strasbourg) ainsi que sur les champignons

filamenteux suivants : *Aspergillus fumigatus* (souche GASP 4707; Don du Dr. H. Koenig, Hôpital civil, Strasbourg ; souche ATCC 204305). Toutes ces souches sont sensibles aux antifongiques communément utilisés en milieu hospitalier.

5        a) Préparation des suspensions fongiques.

a-1) Préparation des suspensions de levures.

         Une anse de levures prélevée à partir d'un stock de levures en suspension à 4°C a été étalée sur une boîte de gélose Sabouraud Agar. La boîte a été incubée à 30°C pendant  
10 24 à 48h. Quelques colonies de levures ont été prélevées et mises en suspension dans 10 ml de milieu Sabouraud liquide. La suspension de levure obtenue qui doit être « laiteuse » a été diluée (1 ml qsp 10 ml de milieu Sabouraud). La concentration de la suspension a été évaluée par mesure de  
15 la densité optique à 600 nm suivant la relation 0.1 DO à 600 nm correspond à  $2,5 \cdot 10^6$  levures/ml. La concentration a été ajustée par dilution de façon à obtenir une suspension de  $2,5 \cdot 10^3$ /ml en concentration finale. La concentration de la suspension de levure a été contrôlée par dénombrement des  
20 Unités Formant Colonies (UFC). La suspension de levures à  $2,5 \cdot 10^3$ /ml a été diluée en cascade ( $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ , ...  $10^{-6}$ ) puis 100 µl de chaque dilution ont été étalés sur des boîtes de gélose Sabouraud. Les boîtes ont été incubées à 30°C pendant 24h puis les UFC ont été dénombrées.

25        a-2) Préparation des suspensions de champignons filamenteux.

         Les champignons ont été ensemencés sur des boîtes de gélose de malt-agar qui ont été incubées 5 à 7 jours à 37°C. Les spores formées ont été récoltées et mises en  
30 suspension dans du milieu YPG. La concentration de la suspension a été évaluée par comptage d'un aliquot sur une lamelle de comptage (Coverslide). La concentration a été ajustée par dilution de façon à obtenir une suspension de  $5 \cdot 10^3$ /ml en concentration finale.

b) Détermination des CMI.

Les CMI ont été déterminées par un test liquide sur microplaques de 96 puits selon les protocoles M27-A et M38-P du « National Committee for Clinical and Laboratory Standards » (NCCLS) à la différence près que le milieu RPMI-1640 suggéré par le protocole NCCLS a été substitué par du milieu Sabouraud (Biomérieux) pour les tests sur les levures et par du milieu YPG (1 g peptone, 1 g yeast extract, 3 g glucose par litre) pour les tests sur les champignons filamenteux. Les activités des échantillons à tester (composés de l'invention) ont été déterminées pour la gamme de concentrations finales 1 $\mu$ M à 100 $\mu$ M.

b-1) Détermination des CMI sur les levures.

La densité optique des microplaques a été mesurée à 600 nm avec un spectrophotomètre pour microplaques après 24 et 48h d'incubation pour les levures du genre *Candida*.

Le pourcentage de pousse (%pousse) a été calculé à partir des valeurs de densité optique (DO) mesurées selon la formule suivante :

$$\%pousse = ((DO \text{ puits avec échantillon à tester} - DO \text{ milieu seul}) / (DO \text{ puits sans échantillon à tester} - DO \text{ milieu seul})) * 100.$$

Les CMI ont été définies selon les scores suivants :  
CMI 0 : %pousse  $\leq$  10% ; CMI 1 : 10% < %pousse  $\leq$  20% ; CMI 2 : 20% < %pousse  $\leq$  50% ; CMI 3 : > 50%. La CMI a été déterminée dans l'intervalle de score CMI 0 et CMI 2.

b-2) Détermination des CMI sur les champignons filamenteux.

La CMI est déterminée par lecture à l'œil nu des microplaques après 48h d'incubation pour *Aspergillus fumigatus*.

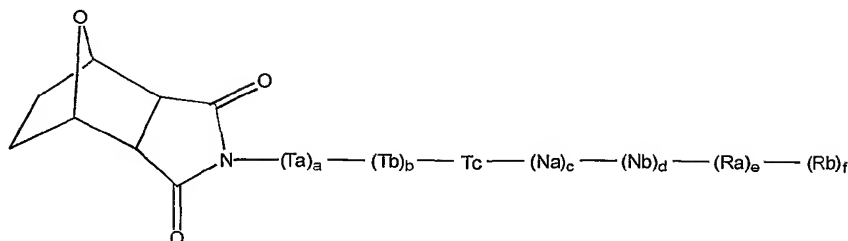
Les CMI ont été définies selon les scores suivants :  
CMI 0 : pas de trace de champignons au fond du puits ; CMI 1 : un point au fond du puits ; CMI 2 : champignons sur la

moitié de la surface du puits ; CMI 3 : les trois quarts du puits sont occupés par le champignon. La CMI a été déterminée dans l'intervalle de score CMI 0 et CMI 2.

Les résultats des activités antifongiques (CMI) sont  
5 présentés dans le tableau 3 exposé dans la description.

## REVENDICATIONS

1) Composé de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

a, b, c, d, e et f, identiques ou différents, sont 0 ou 1, a+b est supérieur ou égal à 1, et c+d est supérieur ou égal à 1,

Ta est choisi parmi les groupes de formules :

$-(CH_2)_n-$ , où n est un nombre entier compris entre 1 et 12,

$-(CH_2)_m-CO-NH-$ , où m est un nombre entier compris entre 1 et 3,

$-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-$ , ou

$-CH(R1)-(CH_2)_p-$  où p est 0 ou 1 et R1 représente un groupe choisi parmi :  $-COOH$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-CO-O-CH_3$ ,  $-Pa-phényl-Pb-$  où Pa peut être absent ou s'il est présent représente un groupe  $-CH_2-$  et Pb peut être absent ou s'il est présent représente un groupe  $-OH$ ,  $-CH_3$ , un halogène ou un groupe  $-O-CO-NH-phényl-R2$  où R2 peut être absent ou s'il est présent représente un groupe  $-NO_2$ ,  $-S-phényl$  ou  $-O-phényl$ , ou encore R1 représente un groupe  $-CH_2-imidazole$ ,  $-CH_2-indole$  ou  $-CH_2-(N-méthyl indole)$ ,

Tb représente un système monocyclique comprenant de 5 à 6 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone et l'azote, éventuellement substitué, ou encore Tb est choisi parmi les groupes de formules :

-CR<sub>3</sub>-, -CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -R<sub>3</sub>-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-phényl-R<sub>5</sub>-, dans lesquelles R<sub>3</sub> représente un atome d'oxygène ou de soufre, R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe -CH<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> peut être absent ou s'il est présent représente un groupe -O-phényl ou -S-phényl et q est un nombre entier compris entre 0 et 3, ou encore Tb représente un groupe de formule :

-R<sub>6</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-, dans laquelle R<sub>6</sub> peut être absent et dans ce cas o est un nombre entier compris entre 1 et 3, ou si R<sub>6</sub> est présent il représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe -phényl- et dans ce cas o est un nombre entier compris entre 0 et 3,

Tc est choisi parmi les groupes de formules :

-R<sub>3</sub>-CR<sub>3</sub>-, -NR<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-, -CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-, -NR<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-R<sub>3</sub>-, -R<sub>3</sub>-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-, -NR<sub>4</sub>-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-, -CR<sub>3</sub>-pipérazyl-, -NR<sub>4</sub>-R<sub>7</sub>- ou -R<sub>3</sub>-CR<sub>3</sub>-NR<sub>4</sub>-R<sub>7</sub>-, dans lesquelles R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les mêmes significations que précédemment et R<sub>7</sub> représente un atome de soufre, un groupe -SO- ou -SO<sub>2</sub>-,

Na est choisi parmi les groupes de formules :

-R<sub>8</sub>-, -(C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>)- ou -(C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>)-R<sub>8</sub>-, où r est un nombre entier compris entre 1 et 6, (C<sub>r</sub>H<sub>2r</sub>) est un alkyle linéaire ou ramifié, et R<sub>8</sub> est choisi parmi un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupe -SO-, -CS- ou -SO<sub>2</sub>-,

Nb est choisi parmi un halogène, un groupe alkyle en C1-C6 linéaire ou ramifié, un système monocyclique, bicyclique ou tricyclique comprenant de 3 à 15 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, l'azote et le soufre, éventuellement substitué, ou encore Nb représente un groupe de formule :

$-R_3-C(CH_3)_3$ , dans laquelle  $R_3$  a la même signification que précédemment,

$R_a$  est choisi parmi un groupe  $-CH_2-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NH-$  ou encore  $R_a$  est choisi parmi les groupes de formules :  $-R_3-$ ,  $-CR_3-$  ou  $-R_3-CH_2-$ , dans lesquelles  $R_3$  a la même signification que précédemment,

$R_b$  représente un système monocyclique ou bicyclique comprenant de 5 à 10 atomes, identiques ou différents, choisis parmi le carbone, l'oxygène, l'azote et le soufre, éventuellement substitué, et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2) Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $T_a$  représente un groupe  $-(CH_2)-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-(CH_2)_7-$ ,  $-(CH_2)_8-$ ,  $-(CH_2)_{12}-$ ,  $-(CH_2)-CO-NH-$ ,  $-(CH_2)_2-CO-NH-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(COOH)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_2OH)-(CH_2)-$ ,  $-CH(CH_2-CH(CH_3)_2)-$ ,  $-CH(CO-O-CH_3)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl)-$ ,  $-CH(phényl)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-OH)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-Cl)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-O-CO-NH-phényl-NO_2)-$ ,  $-CH(CH_2-phényl-O-CO-NH-phényl-O-phényl)-$ ,  $-CH_2-imidazole$ ,  $-CH_2-indole$  ou  $-CH_2-(N-méthyl indole)$ .

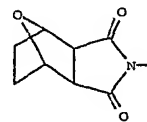
3) Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que Tb représente un groupe -CO-, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -phényl-, -phényl-(CH<sub>2</sub>)-, -phényl-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -phényl-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O-CO-NH-phényl-, -O-CO-NH-phényl-O-phényl-, -cyclohexyl- ou -pyridyl-.

4) Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que Tc représente un groupe -O-CO-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -NH-CO-, -CO-NH-, -N(CH<sub>3</sub>)-CO-, -CO-N(CH<sub>3</sub>)-, -CO-pipérazyl-, -O-CO-NH-, -O-CO-N(CH<sub>3</sub>)-, -O-CS-NH-, -NH-CO-O- ou -NH-CO-NH-.

5) Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que Na représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -SO<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O- ou -CH(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-.

6) Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que Nb représente un groupe -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -furyl(-), -thienyl(-), -isoxazole(-), -cyclohexyl(-), -phényl(-), -pyridyl(-), -adamantyl, -naphtyl(-), -benzothiadiazole(-), -benzodioxole(-), -benzodioxane(-), -benzodioxine(-), -fluorodioxine(-), -fluorobenzodioxine(-), -indole(-), -indazole(-), -indenyl(-)

), -fluorenone(-), -fluorenyl(-) ou



7) Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que Ra



représente un atome d'oxygène, un groupe  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ .

8) Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que Rb représente un groupe -thienyl, -cyclopentyl, -cyclohexyl, -phényl, -pyrazolinone, -benzothiazole, -benzothienyl, -benzoxazole, -benzofuryl ou -thiazole.

9) Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il répond à l'une des formules suivantes:

- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 1)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 2)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-\text{O}-\text{CH}_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 3)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 4)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes

de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 5)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-NO_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 6)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 7)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 8)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 9)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 10)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 11)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb

représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 12)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de fluor (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 13)
- 10      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-O-CH_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 14)
- 15      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 15)
- 20      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-SO_2-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 16)
- 25      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na absent, Nb représente un groupe 1-naphtyl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 17)
- 30      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de fluor (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 18)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb

- représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 19)
- 5 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
CO-CH<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 20)
- 10 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na représente un groupe  
-CH<sub>2</sub>-, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent  
et Rb est absent (exemple 21)
- 15 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un atome de  
chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 22)
- 20 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
CH<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 23)
- 25 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
CH<sub>3</sub> (en position 2), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 24)
- 30 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
CF<sub>3</sub> (en position 2), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 25)
- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb

représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 26)

- 5       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb  
représente un groupe -phényl (en position para)  
(exemple 27)
- 10       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
CF<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 28)
- 15       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na représente un groupe  
-CH(CH<sub>3</sub>)-, Nb représente un groupe -phényl, Ra est  
absent et Rb est absent (exemple 29)
- 20       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -  
S-CH<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent  
(exemple 30)
- 25       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -cyclohexyl, Ra est absent et Rb  
est absent (exemple 31)
- 30       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na représente un groupe  
-CH<sub>2</sub>-, Nb représente un groupe -1,3-benzodioxole, Ra  
est absent et Rb est absent (exemple 32)
- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc  
représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb  
représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome

d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 33)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 34)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 35)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de fluor (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 36)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 37)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 38)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-S-CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 39)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb

- représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 40)
- 5      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 41)
- 10     - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 42)
- 15     - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl (en position para) (exemple 43)
- 20     - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 44)
- 25     - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 45)
- 30     - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 46)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de fluor (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 47)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 48)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 49)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 50)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-O-C_4H_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 51)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CN$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 52)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe



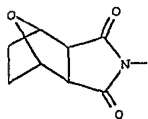
-CH<sub>2</sub>- (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 53)

- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 54)

- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 55)

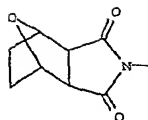
- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -O-CH<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 56)

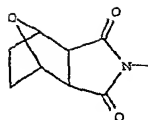
- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb représente un groupe -O-CO-NH-phényl-O(en position para)-phényl-, Tc représente un groupe -NH-CO-O- (en position para), Na représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Nb représente un groupe



, Ra est absent et Rb est absent (exemple 57)

- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Tb représente un groupe -O-CO-NH-phényl-, Tc représente un groupe -NH-CO-O-, Na représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, Nb représente



un groupe , Ra est absent et Rb est absent (exemple 58)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 59)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 60)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 61)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 62)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène et Rb représente un groupe -phényl (en position para) (exemple 63)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -

NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 64)

5 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -S-CH<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 65)

10 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 66)

15 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 67)

20 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl (en position para) (exemple 68)

25 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 69)

30 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -O-CH<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 70)

- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb

représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe -CH<sub>2</sub>- (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 71)

- 5       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 72)
- 10      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 73)
- 15      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de fluor (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 74)
- 20      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 75)
- 25      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 76)
- 30      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 77)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CN$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 78)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-C_4H_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 79)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-O-C_4H_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 80)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb est absent (exemple 81)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -2-fluorenyl-, Ra est absent et Rb est absent (exemple 83)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -isoxazole- substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl (en position ortho) (exemple 84)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-1,4\text{-benzodioxane}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 85)
- 5    - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-O-CH_3$  (en position 4) , Ra représente un atome d'oxygène (en position méta) et Rb représente un groupe
- 10     $-\text{cyclopentyl}$  (exemple 86)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-4\text{-pyridyl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et
- 15    Rb est absent (exemple 87)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Nb représente un groupe  $-2\text{-thienyl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 88)
- 20    - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{isoxazole}-$  substitué par deux groupes  $-CH_3$  (en position 4 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 89)
- 25    - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-2\text{-benzothiazole}-$  substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 5) (en position para) (exemple
- 30    90)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-2\text{-thienyl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 91)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position méta) et Rb représente un groupe -phényl (en position méta du groupe Nb) (exemple 92)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -6-(2,2,4,4-tetrafluorobenzo(1,3)dioxine), Ra est absent et Rb est absent (exemple 93)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -adamantyl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 94)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -8-benzo(1,3)dioxine- substitué par un atome de fluor (en position 6), Ra est absent et Rb est absent (exemple 95)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 96)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 2) et un groupe  $-C_4H_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 97)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-O-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 98)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-N(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 99)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -5-(2,1,3-benzothiadiazole), Ra est absent et Rb est absent (exemple 100)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 101)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -3-furyl- substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 5) et un groupe  $-CF_3$  (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 102)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -cyclohexyl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 103)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-C(CH_3)_3$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 104)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 105)



- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 106)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 107)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 108)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 109)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 110)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 111)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de

chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 112)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 113)
- 10      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 114)
- 15      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 115)
- 20      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 116)
- 25      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe  $-CH_2-$  (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 117)
- 30      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -2-benzothiazole- (en position para) substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 5) (exemple 118)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome d'iode (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 119)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-O-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 120)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 121)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 2) et par un groupe  $-C_4H_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 122)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-6-(2,2,4,4-tetrafluorobenzo(1,3)dioxine)$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 123)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl- substitué par un atome de chlore (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 124)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe

-phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 125)

5 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -4-pyridyl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 126)

10 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 127)

15 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 128)

20 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -2-thienyl- (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 5) (exemple 129)

25 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -2-thienyl (en position para) (exemple 130)

30 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4) (exemple 131)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb

représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4) (exemple 132)

- 5 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 4)
- 10 (exemple 133)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_6-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe
- 15 -phényl (exemple 134)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_6-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est
- 20 absent (exemple 135)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_6-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent
- 25 (exemple 136)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_6-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-NO_2$  (en
- 30 position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 137)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_6-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de

chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 138)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_6-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra représente un groupe  $-CH_2-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-phényl$  (exemple 139)
- 10      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_6-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 140)
- 15      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_6-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 141)
- 20      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_6-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-2-benzothiazole-$  (en position para) substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 5) (exemple 142)
- 25      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_7-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 143)
- 30      - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_7-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 144)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_8-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 145)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_8-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 146)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_8-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 147)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_8-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) et un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 148)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_{12}-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 149)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_{12}-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 150)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_{12}-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes

de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 151)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 152)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 153)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 154)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 155)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 156)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 157)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ ,



Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 158)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe  $-C_2H_5$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 159)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe  $-O-(CH_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 160)
- 15       - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2\text{-phényl-OH(en position para)})-$ , Tb représente un groupe  $-CH_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 161)
- 20       - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2\text{-phényl(para)-O-CO-NH-phényl(para)-O-phényl})-$ , Tb représente un groupe  $-CH_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe
- 25       -phényl (exemple 162)
- 30       - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2\text{-phényl-OH(en position para)})-$ , Tb représente un groupe  $-CH_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 163)
- Ta représente un groupe  $-CH(CH_2\text{-phényl(para)-O-CO-NH-phényl-NO}_2)-$ , Tb représente un groupe  $-CH_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb

représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 164)

- 5        - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-OH(en position para))- , Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 165)
- 10       - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>OH)-CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 166)
- 15       - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>-phényl)-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 167)
- 20       - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>-phényl-Cl(en position para))- , Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 168)
- 25       - Ta représente un groupe -CH(CH<sub>2</sub>-3-indole)-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 169)
- 30       - Ta représente un groupe -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par

deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 170)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 171)
- 10       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 172)
- 15       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -2-benzothiazole- (en position para) substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 5) (exemple 173)
- 20       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe  $-\text{CH}_2-$  (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 174)
- 25       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome d'iode (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 175)
- 30       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 176)

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4) (exemple 177)  
5
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un groupe  $-\text{CO}-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (exemple 178)  
10
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un groupe  $-\text{SO}_2\text{NH}-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{2-thiazole}-$  (exemple 179)  
15
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-benzothiazole}-$  (en position para) (exemple 180)  
20
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-benzoxazole}-$  (en position para) (exemple 181)  
25
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CH}_3-$  (en position para), Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-benzothiazole}-$  (en position para) (exemple 182)  
30

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-benzoxazole}-$  (en position para) substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 6) (exemple 183)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 184)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-thienyl}-$  (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 5) (exemple 185)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-thienyl}-$  (en position para) (exemple 186)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-benzothienyl}-$  (en position para) (exemple 187)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{3-benzothienyl}-$  (en position para) (exemple 188)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent

et Rb représente un groupe -2-benzofuryl (en position para) (exemple 189)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4) (exemple 190)
- 10       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4) (exemple 191)
- 15       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 4)
- 20       (exemple 192)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- (en position para)
- 25       substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4) (exemple 193)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{phényl})-$ , Tb représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué
- 30       par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 194)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3)-$ , Tb représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_3-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-

substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 195)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 196)
- 10      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2(\text{en position para})-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 197)
- 15      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2(\text{en position para})-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-benzothiazole}-$  (en position para) substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 6) (exemple 198)
- 20      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2(\text{en position para})-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un groupe  $-\text{CH}_2-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 199)
- 25      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2(\text{en position para})-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome d'iode (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 200)
- 30      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2(\text{en position para})-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{2-thienyl}-$  (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 5) (exemple 201)

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position méta)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 202)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position méta)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 203)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position méta)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 204)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position ortho)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 205)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position ortho)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 206)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-\text{CH}_2$ (en position ortho)-, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en



position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 207)

- 5       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-CH<sub>2</sub>(en position ortho)-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 208)
- 10       - Ta est absent, Tb représente un groupe -cyclohexyl-, Tc représente un groupe -O-CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 209)
- 15       - Ta est absent, Tb représente un groupe -cyclohexyl-, Tc représente un groupe -O-CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 210)
- 20       - Ta est absent, Tb représente un groupe -cyclohexyl-, Tc représente un groupe -O-CO-NH- (en position ortho), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 211)
- 25       - Ta est absent, Tb représente un groupe -cyclohexyl-, Tc représente un groupe -O-CO-NH- (en position ortho), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 212)
- 30       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-CO-NH-, Tb représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 213)

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ , Tb représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 214)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ , Tb représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 215)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ , Tb représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 216)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ , Tb représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 217)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 218)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CS}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 219)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CS}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de

chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 220)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CS-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 221)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CS-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 222)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CS-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 223)
- 20       - Ta représente un groupe  $-CH(CO-O-CH_3)-$ , Tb représente un groupe  $-CH_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 224)
- 25       - Ta représente un groupe  $-CH(CO-O-CH_3)-$ , Tb représente un groupe  $-CH_2-$ , Tc représente un groupe  $-O-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 225)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-O-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 226)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-O-$ , Na est absent, Nb

représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 227)

- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{C}_2\text{H}_5$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 228)

- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ , Na représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 229)

- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$  substitué par un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 230)

- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 231)

- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na représente un groupe  $-\text{SO}_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$  substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 232)

- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 233)

- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{O}-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-3\text{-indazole}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 234)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-$ , Na représente un groupe  $-CH(CH_2-CH(CH_3)_2)-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 235)
- 5     - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-$ , Na représente un groupe  $-CH_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (en position para) (exemple 236)
- 10    - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 237)
- 15    - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-3\text{-indazole}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 238)
- 20    - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-O-CO-$ , Na représente un groupe  $-CH_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 239)
- 25    - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-SO_2-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-O-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 240)
- 30    - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-SO_2-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-C_3H_7$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 241)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-SO_2-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 242)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-CO-$ , Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 243)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 244)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 245)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-CO-NH-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-CH_3$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 246)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un groupe  $-O-CH_2-$  (en position méta) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 247)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 248)

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position ortho), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 249)
- 5    - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{CH}_3$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 250)
- 10   - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 251)
- 15   - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{cyclopropyl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 252)
- 20   - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{pipérazyl}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 253)
- 25   - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 2 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 254)
- 30   - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 255)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb

représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 256)

- 5       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 257)
- 10      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-NH-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -N(CH<sub>3</sub>)-CO-, Na est absent, Nb représente un groupe -CH<sub>3</sub>, Ra est absent et Rb est absent (exemple 258)
- 15      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 5) et par un groupe -O-CH<sub>3</sub> (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 259)
- 20      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux groupes -CH<sub>3</sub> (en position 2 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 260)
- 25      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -O-CH<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 261)
- 30      - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position méta) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 262)



- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-N(CH_3)-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-O-CH_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 263)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO\text{-pipérazyl}-$ , Na représente un groupe  $-SO_2-$  (en position para), Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 264)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na représente un groupe  $-CH_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-O-CH_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 265)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO\text{-pipérazyl}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (en position para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 266)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 267)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 268) ;
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe

- $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 269)
- 5 - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 270)
- 10 - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 271)
- 15 - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 6) et un groupe  $-\text{O}-\text{CH}_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 272)
- 20 - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux groupes  $-\text{CH}_3$  (en position 2 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 273)
- 25 - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{O}-\text{CH}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 274)
- 30 - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_3-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position méta) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 275)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb

représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 276)

5 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 277)

10 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 278)

15 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CH(CH_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 279)

20 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-S-CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 280)

25 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 281)

30 - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 282)

- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-phényl$  (exemple 283)  
5
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_4-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent  
10
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent  
15
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-phényl$  (exemple 286)  
20
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent  
25
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-S-CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent  
30
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe

- CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 289)
- 5 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 290)
- 10 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 291)
- 15 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-pipérazyl-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 2) et par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 292)
- 20 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 293)
- 25 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 294)
- 30 - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -NO<sub>2</sub> (en position 3) et par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 295)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-phényl$  (en position para) (exemple 296)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 3) et par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 297)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 298)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_5-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-O-C_4H_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 299)
- 25       - Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-CO-NH-CH_2-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 300)
- 30       - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 301)
- Ta est absent, Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par

un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 302)

- 5       - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 303)
- 10      - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{pipérazyl}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (en position para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 304)
- 15      - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (en position para) (exemple 305)
- 20      - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$   $(\text{CH}_2)_2$ (en position para)-, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 306)
- 25      - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$   $(\text{CH}_2)_2$ (en position para)-, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 307)
- 30      - Ta est absent, Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$   $(\text{CH}_2)_2$ (en position méta)-, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 308)

- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(en position méta)-, Tc représente un groupe -CO-  
NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-  
substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est  
5 absent et Rb est absent (exemple 309)
- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-, Tc  
représente un groupe -CO-NH- (en position méta), Na est  
absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par  
un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est  
10 absent (exemple 310)
- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-, Tc  
représente un groupe -CO-NH- (en position méta), Na est  
absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par  
deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est  
15 absent et Rb est absent (exemple 311)
- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-CH<sub>2</sub>(en  
position para)-, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na  
est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué  
par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb  
20 est absent (exemple 312)
- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-CH<sub>2</sub>(en  
position para)-, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na  
est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué  
par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est  
25 absent et Rb est absent (exemple 313)
- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(en position para)-, Tc représente un groupe -CO-  
NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-  
substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est  
30 absent et Rb est absent (exemple 314)
- Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(en position para)-, Tc représente un groupe -CO-  
NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-



substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 315)

- 5       - Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-CH<sub>2</sub>(en position méta)-, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 316)
- 10       - Ta est absent, Tb représente un groupe -phényl-CH<sub>2</sub>(en position méta)-, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 317)
- 15       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 318)
- 20       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 319)
- 25       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 320)
- 30       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 321)

- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-NO_2$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 322)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-CF_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 323)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na représente un groupe  $-CH_2-$ , Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 324)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-COOH$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 325)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-pipérazyl-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$  (en position para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 326)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-2-$

benzothiazole- (en position para) substitué par un groupe  $-\text{CH}_3$  (en position 6) (exemple 327)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{O}-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 328)
- 10       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{C}_4\text{H}_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 329)
- 15       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{cyclohexyl}$  (en position para) (exemple 330)
- 20       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 331)
- 25       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un groupe  $-\text{CO}-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 332)
- 30       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4) (exemple 333)

- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) et par un groupe  $-CF_3$  (en position 3) (exemple 334)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra représente un groupe  $-CH_2-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-phényl$  (exemple 335)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra représente un groupe  $-CO-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 336)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 4) (exemple 337)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-3-pyridyl-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-phényl-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 338)
- Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe  $-phényl-$ , Tc représente un groupe  $-CO-NH-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-phényl-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et

Rb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 339)

- 5       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -2-pyridyl- substitué par un atome de chlore (en position 5) (exemple 340)
- 10      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -CH<sub>3</sub> (en position 2), Ra représente un atome d'oxygène (en position 4) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 341)
- 15      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -4-pyridyl-, Ra est absent et Rb est absent (exemple 342)
- 20      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 343)
- 25      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 344)
- 30      - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 345)

- position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 3) (exemple 345)
- 5
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un atome de fluor (en position 4) (exemple 346)
- 10
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4) (exemple 347)
- 15
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe -CF<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 348)
- 20
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 349)
- 25
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 349)
- 30

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{O-CH}_3$  (en position 4) (exemple 350)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CN}$  (en position 4) (exemple 351)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position 6) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 352)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{fluoren-3-one}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 353)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un groupe  $-\text{CO}-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 354)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe

-3-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 355)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 356)
- 10       - Ta représente un groupe  $-CH_2-$ , Tb représente un groupe -cyclohexyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 357)
- 15       - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2\text{-phényl-OH(en position para)})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-CF_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 358)
- 20       - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2\text{-phényl-OH(en position para)})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-pipérazyl-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- (en position para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 359)
- 25       - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2\text{-phényl-OH(en position para)})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-C(CH_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 360)
- 30       - Ta représente un groupe  $-CH(CH_2\text{-phényl-OH(en position para)})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-



substitué par un groupe  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 361)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-phényl})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 362)
- 10      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-phényl})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 363)
- 15      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-phényl})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 364)
- 20      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-phényl})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3) et par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 365)
- 25      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-indole})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 366)
- 30      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-indole})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un groupe  $-\text{O-CH}_2-$  (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 367)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-indole})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 368)
- 10       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-indole})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{C}_4\text{H}_9$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 369)
- 15       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-indole})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-pipérazyl}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (en position para) substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 370)
- 20       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-indole})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 371)
- 25       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-(N-méthyl indole)})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 372)
- 30       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-4,5-imidazole})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 373)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-4,5-imidazole})-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO-NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3) et par un atome de chlore

(en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 374)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 375)
- 10       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 376)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{cyclopropyl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}$  (exemple 377)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-indazole}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 378)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-$ , Na représente un groupe  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$ , Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 379)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{OH}$  (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 380)
- Ta représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Ra représente un atome

d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 381)

- 5       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na représente un groupe  $-CH_2-$ , Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-NH_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 382)
- 10       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na représente un groupe  $-(CH_2)_3-$ , Nb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe  $-NH_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 383)
- 15       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -2-fluorenone, Ra est absent et Rb est absent (exemple 384)
- 20       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -2-indenyl- substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 385)
- 25       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -N-2-pyrazoline-5-one (en position para) substitué par un groupe  $-CH_3$  (en position 3) (exemple 386)
- 30       - Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe  $-CH_2-$  (en position ortho) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 387)
- Ta représente un groupe  $-(CH_2)_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-NH-CO-$ , Na est absent, Nb

- représente un groupe -phényl- substitué par un groupe -O-CH<sub>3</sub> (en position 4) et par un atome de chlore (en position 3), Ra est absent et Rb est absent (exemple 388)
- 5        - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -NH-CO-, Na est absent, Nb représente un groupe -2-pyridyl- substitué par un groupe -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (en position 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 389)
- 10       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -NH-CO-, Na est absent, Nb représente un groupe -2-furyl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- ( en position 4) substitué par un atome de chlore (en position 4)
- 15       (exemple 390)
- Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -NH-CO-, Na représente un groupe -CH<sub>2</sub>-O-, Nb représente un groupe -2-naphtyl, Ra est absent et Rb est absent (exemple 391)
- 20       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -NH-CO-, Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe -CO- (en position para) et Rb représente un groupe -phényl (exemple 392)
- 25       - Ta représente un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -NH-CO-, Na est absent, Nb représente un groupe -2-indole- substitué par un groupe -OH (en position 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 393)
- 30       - Ta représente un groupe -CH(COOH)-CH<sub>2</sub>-, Tb est absent, Tc représente un groupe -CO-NH-, Na représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Nb représente un groupe -2-furyl-, Ra est absent et Rb est absent (exemple 394)

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Nb représente un groupe  $-\text{cyclopropyl}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 395)
- 5     - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 396)
- 10    - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 397)
- 15    - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 2), Ra est absent et Rb est absent (exemple 398)
- 20    - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 3) et un groupe  $-\text{NO}_2$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 399)
- 25    - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 2) et par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 5), Ra est absent et Rb est absent (exemple 400)
- 30    - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{pipérazyl}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (en position para)

substitué par un atome de fluor (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 401)

- 5       - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_2-$ , Nb représente un groupe  $-3\text{-indole}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 402)
- 10      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-5\text{-indazole}$ , Ra est absent et Rb est absent (exemple 403)
- 15      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $-\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 404)
- 20      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{pipérazyl}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (en position para) substitué par un groupe  $-\text{CO}-\text{CH}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 405)
- 25      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-$ , Tb est absent, Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{pipérazyl}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-2\text{-pyridyl}$  (en position para), Ra est absent et Rb est absent (exemple 406)
- 30      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un groupe  $\text{CF}_3$  (en position 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 407)
- 30      - Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{NH}-\text{CO}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (en position para) substitué par deux atomes de chlore (en position 3 et 4), Ra est absent et Rb est absent (exemple 408)

- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 409)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 410)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{phényl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 411)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{5-pyridyl}-$ , Ra représente un atome de soufre (en position 2) et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  substitué par un atome de chlore (en position 4)
- (exemple 412)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe  $-\text{3-pyridyl}-$ , Ra est absent et Rb représente un groupe  $-\text{phényl}-$  (en position para) substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 413)
- Ta représente un groupe  $-\text{CH}_2-$ , Tb représente un groupe  $-\text{2-pyridyl}-$ , Tc représente un groupe  $-\text{CO}-\text{NH}-$  (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe



- 6-pyridazyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 3) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 414)
- 5        - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -6-pyridazyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 3) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (sel de chlorhydrate) (exemple 415)
- 10
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un groupe -CO- (en position para) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de fluor (en position 4) (exemple 416)
- 15
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un groupe -O-CH<sub>2</sub>- (en position 2) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 417)
- 20
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl N-oxyde-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 418)
- 25
- 30        - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe

- 5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -3-pyridyl-substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 6) (exemple 419)
- 5 - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -3-pyridyl-substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 6) (sel de
- 10 chlorydrate) (exemple 420).
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridazyl-, Ra est
- 15 absent et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 421)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe
- 20 -3-pyridazyl-, Ra représente un groupe -CO- (en position 6) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 422)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe
- 25 -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridazyl-, Ra représente un groupe -CO- (en position 6) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (sel de
- 30 chlorhydrate) (exemple 423)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un groupe -O-CH<sub>2</sub>- (en

position 2) et Rb représente un groupe -cyclopropane (exemple 424)

- 5       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -3-pyrazyl substitué par un méthyle (en position 1) et par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 5) (exemple 425)
- 10       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -3-pyrazyl substitué par un méthyle (en position 2) et par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 5) (exemple 426)
- 15       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridazyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 6) et Rb représente un groupe phényl substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 427)
- 20       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 428)
- 25       - Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (sel de chlorhydrate) (exemple 429)
- 30

- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -2-pyridyl N-oxyde-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -phényl-substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 430)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -3-pyridyl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 6) (exemple 431)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -3-pyridyl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 6) (sel de chlorhydrate) (exemple 432)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -phényl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position para) et Rb représente un groupe -3-pyrazyl substitué par un méthyle (en position 2) et par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 5) (exemple 433)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -3-pyrazyl substitué par un méthyle (en position 2) et par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 5) (exemple 434)

- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyridyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -3-pyrazyl substitué par un méthyle (en position 2) et par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 5) (sel de chlorhydrate) (exemple 435)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -2-pyridyl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 436)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est absent, Nb représente un groupe -2-pyridyl-, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (sel de chlorhydrate) (exemple 437)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -6-pyridazyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 3) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 438)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -phényl-, Tc représente un groupe -CO-NH- (en position para), Na est absent, Nb représente un groupe -5-pyrimidyl-, Ra représente un atome d'oxygène (en position 2) et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un atome de chlore (en position 4) (exemple 439)
- Ta représente un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, Tb représente un groupe -CH<sub>2</sub>-, Tc représente un groupe -O-CO-NH-, Na est

absent, Nb représente un groupe -3-pyridyl- substitué par un méthyle en position 5, Ra est absent et Rb représente un groupe -phényl- substitué par un groupe CF<sub>3</sub> (en position 4) (exemple 440)

5

10) Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'agent actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, avantageusement associé dans ladite composition à un  
10 véhicule pharmaceutiquement acceptable.

11) Composition pharmaceutique selon la revendication 10 caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs autres agents actifs antiprolifératifs.

15

12) Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 10 à 11 ou d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à  
20 traiter les cancers chez l'homme ou l'animal et plus particulièrement, le cancer du côlon, le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer du sang, le cancer de la prostate et le cancer de la peau.

13) Composition pharmaceutique selon la revendication 10 caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs autres agents actifs inhibiteurs de l'activité de protéine phosphatases et plus particulièrement de PP1, PP2A, PP2B, PP2C et/ou PP5.

30

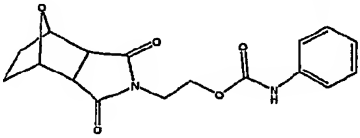
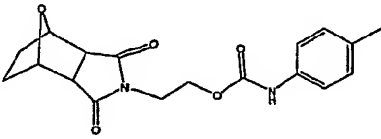
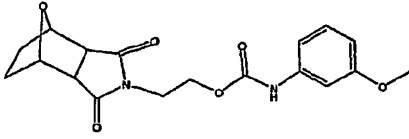
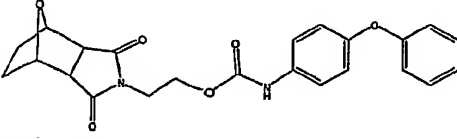
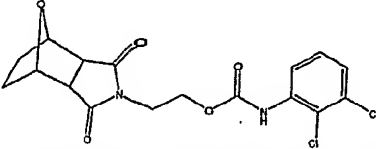
14) Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 10 ou 13 ou d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à

traiter les pathologies associées à une dérégulation des  
voies de signalisation cellulaire chez l'homme ou l'animal,  
préférentiellement choisi parmi les maladies  
neurodégénératives et plus particulièrement la maladie de  
5 Parkinson, la maladie d'Alzheimer et les états de  
dépression, les maladies cardiovasculaires et plus  
particulièrement les resténoses, les maladies métaboliques  
et plus particulièrement le diabète, les maladies  
respiratoires et plus particulièrement l'asthme et  
10 l'immunosuppression.

15 15) Composition pharmaceutique selon la revendication  
10 caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou  
plusieurs autres agents actifs antimicrobiens.

15 16) Utilisation d'une composition pharmaceutique selon  
l'une quelconque des revendications 10 ou 15 ou d'un composé  
selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la  
préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à  
20 traiter les infections bactériennes et/ou fongiques chez  
l'homme ou l'animal.

Figure 1

Numéro d'exemple	Structure et Nom Chimique
1	 <p>Phenyl-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
2	 <p>p-Tolyl-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
3	 <p>(3-Methoxy-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
4	 <p>(4-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
5	 <p>(2,3-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>



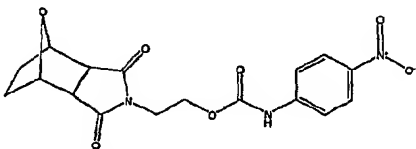
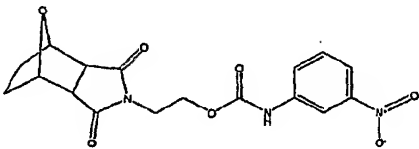
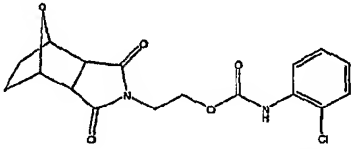
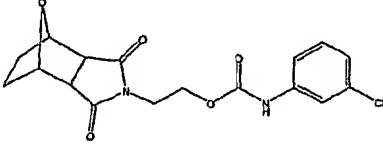
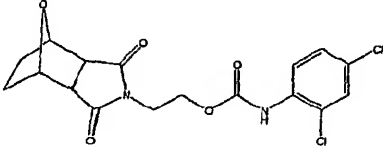
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-ethyl ester
6	 <p>(4-Nitro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
7	 <p>(3-Nitro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
8	 <p>(2-Chloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
9	 <p>(3-Chloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
10	 <p>(2,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-</p>

Figure 1 Suite 1

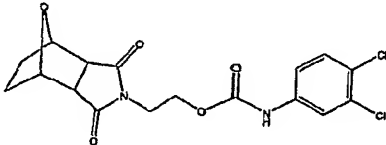
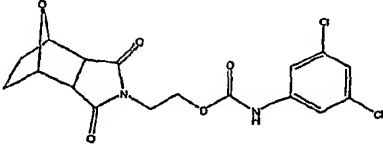
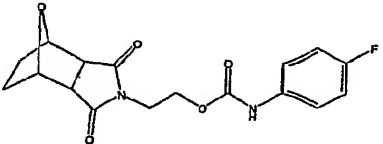
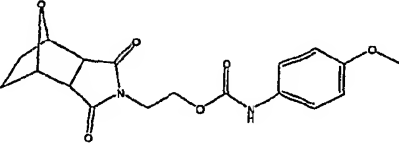
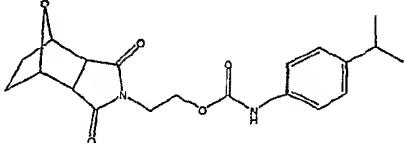
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-ethyl ester
11	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
12	 <p>(3,5-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
13	 <p>(4-Fluoro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
14	 <p>(4-Methoxy-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
15	 <p>(4-isopropyl-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>

Figure 1 Suite 2

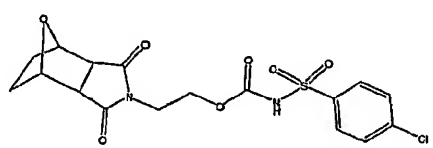
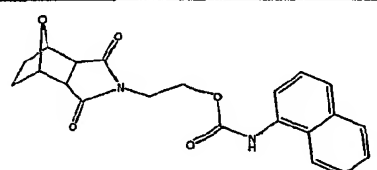
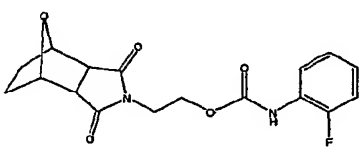
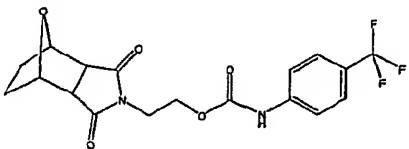
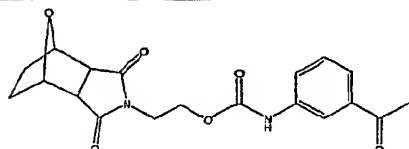
	(4-Isopropyl-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-ethyl ester
16	 <p>(4-Chloro-phenylsulfonyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
17	 <p>Naphthalen-1-yl-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
18	 <p>(2-Fluoro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
19	 <p>(4-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
20	 <p>(3-Acetyl-phenyl)-carbamic acid 2-</p>

Figure 1 Suite 3

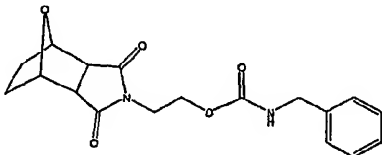
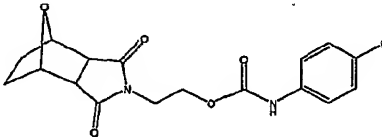
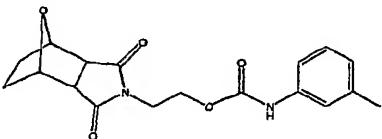
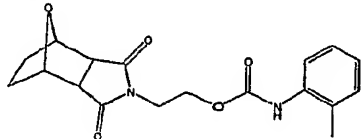
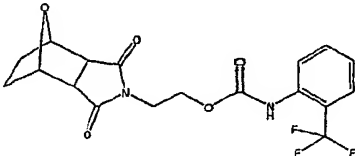
	(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-ethyl ester
21	 <p>Benzyl-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
22	 <p>(4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
23	 <p>m-Tolyl-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
24	 <p>o-Tolyl-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
25	 <p>(2-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic</p>

Figure 1 Suite 4

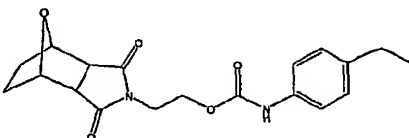
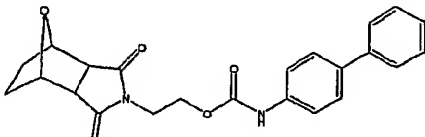
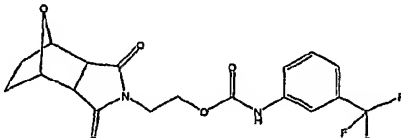
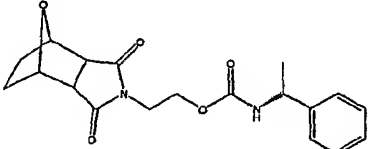
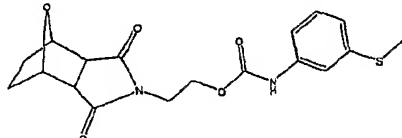
	acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-ethyl ester
26	 <p>(4-Ethyl-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
27	 <p>Biphenyl-4-yl-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
28	 <p>(3-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
29	 <p>(1-Phenyl-ethyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
30	 <p>(3-Methylsulfanyl-phenyl)-carbamic</p>

Figure 1 Suite 5

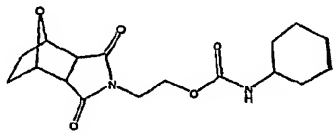
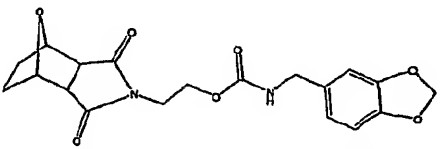
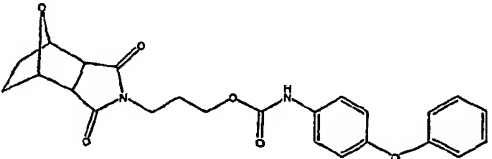
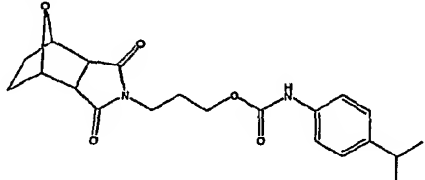
	acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-ethyl ester
31	 <p>Cyclohexyl-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
32	 <p>Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
33	 <p>(4-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
34	 <p>(4-Isopropyl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>

Figure 1 Suite 6

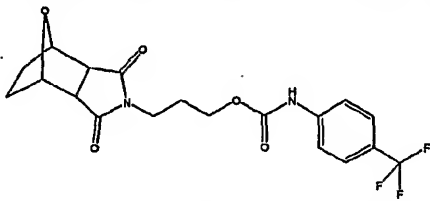
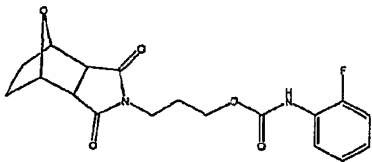
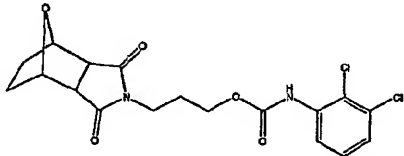
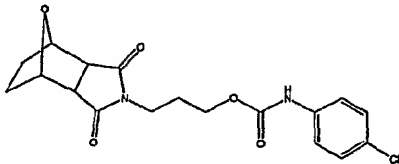
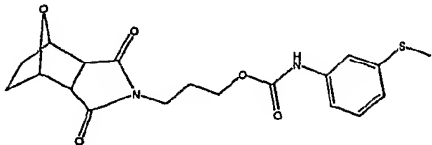
35	 <p>(4-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
36	 <p>(2-Fluoro-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
37	 <p>(2,3-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
38	 <p>(4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
39	 <p>(3-Methylsulfanyl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>

Figure 1 Suite 7

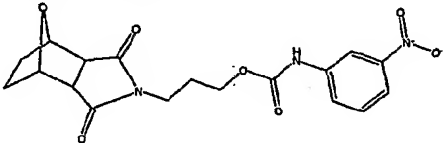
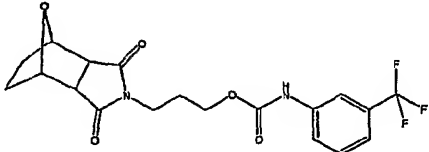
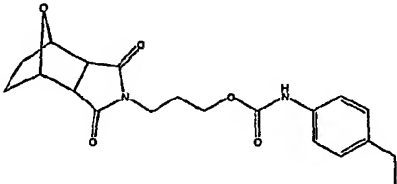
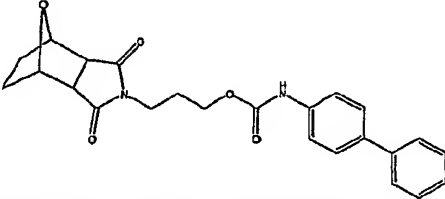
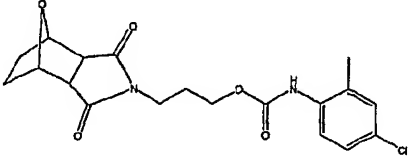
40	 <p>(3-Nitro-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
41	 <p>(3-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
42	 <p>(4-Ethyl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
43	 <p>Biphenyl-4-yl-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
44	 <p>(4-Chloro-2-methyl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-</p>

Figure 1 Suite 8



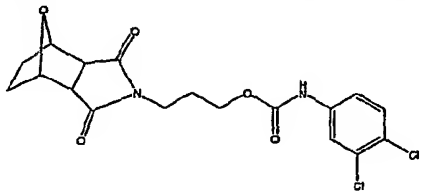
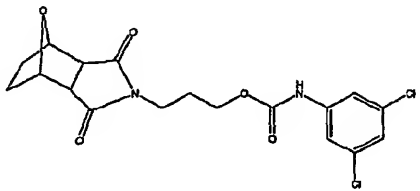
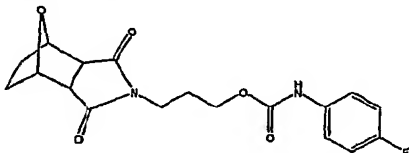
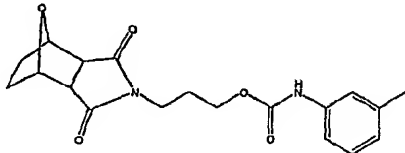
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-propyl ester
45	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
46	 <p>(3,5-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
47	 <p>(4-Fluoro-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
48	 <p>m-Tolyl-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>

Figure 1 Suite 9

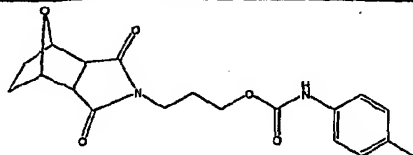
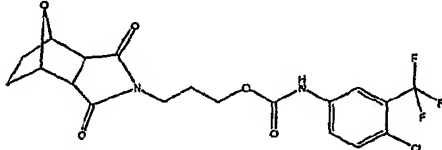
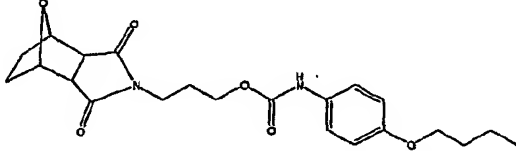
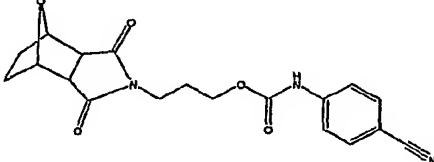
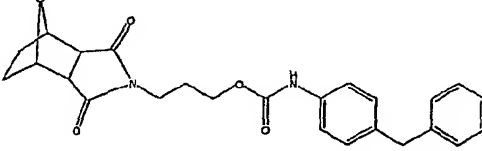
49	 <p>p-Tolyl-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
50	 <p>(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
51	 <p>(4-Butoxy-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
52	 <p>(4-Cyano-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
53	 <p>(4-Benzyl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>

Figure 1 Suite 10

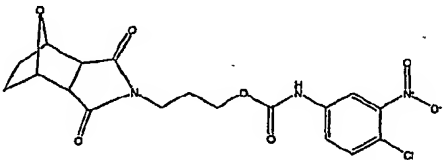
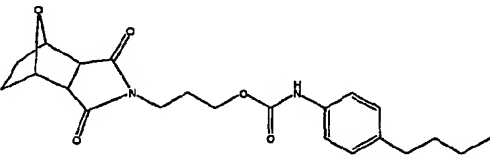
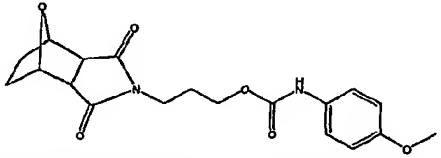
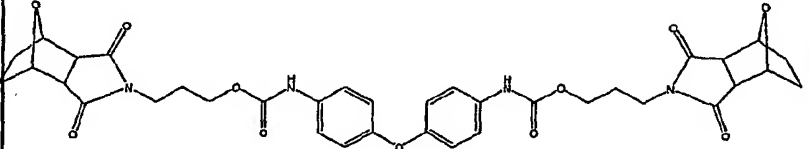
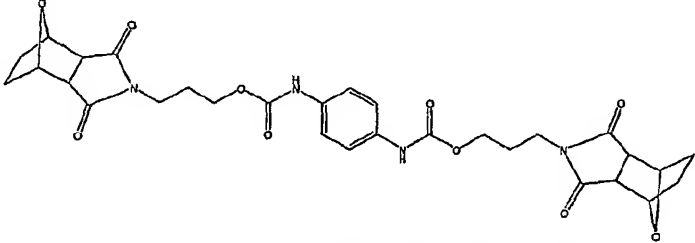
54	 <p>(4-Chloro-3-nitro-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
55	 <p>(4-Butyl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
56	 <p>(4-Methoxy-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
57	 <p>Bis (4-phenyl-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester) ether</p>
58	 <p>{4-[3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-</p>

Figure 1 Suite 11

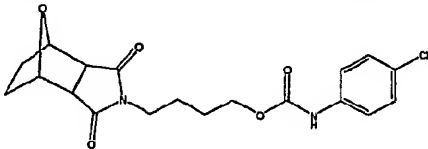
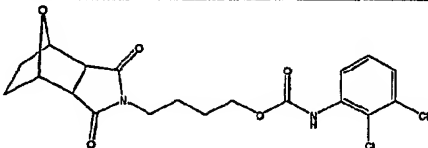
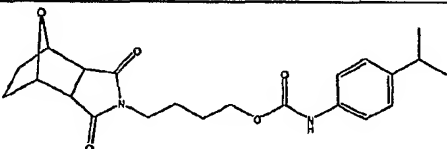
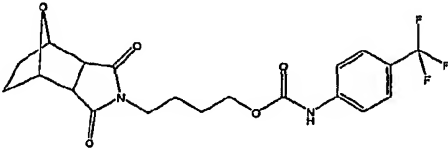
	propoxycarbonylamino]-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-propyl ester
59	 (4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 4- (3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-butyl ester
60	 (2,3-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 4- (3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-butyl ester
61	 (4-Isopropyl-phenyl)-carbamic acid 4- (3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-butyl ester
62	 (4-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-butyl ester

Figure 1 Suite 12

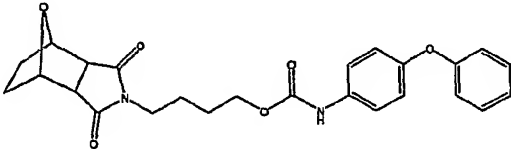
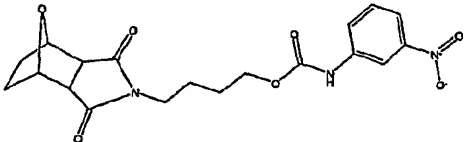
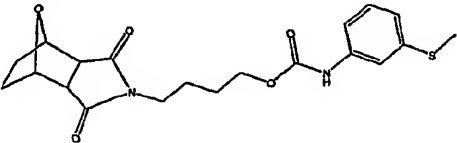
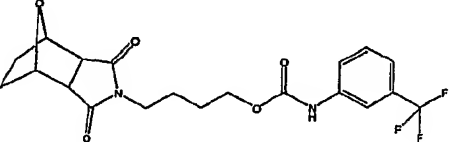
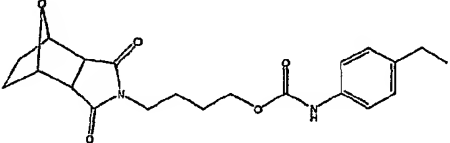
63	 <p>(4-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
64	 <p>(3-Nitro-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
65	 <p>(3-Methylsulfanyl-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
66	 <p>(3-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
67	 <p>(4-Ethyl-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>

Figure 1 Suite 13

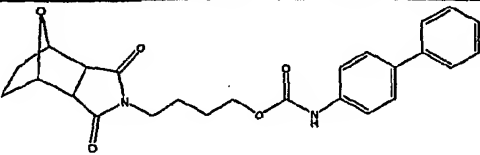
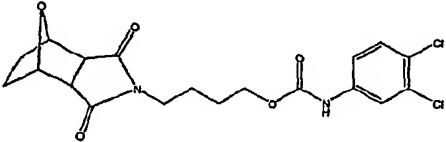
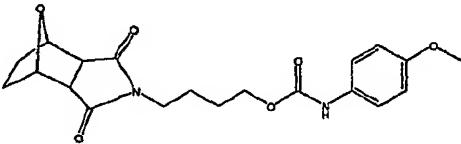
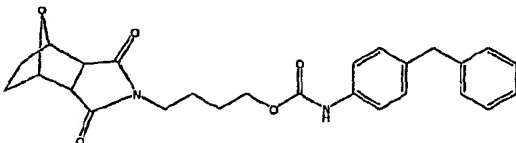
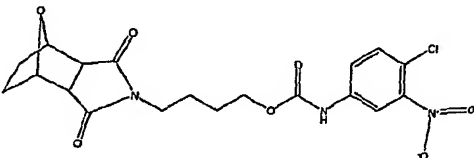
68	 <p>Biphényl-4-yl-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
69	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
70	 <p>(4-Methoxy-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
71	 <p>(4-Benzyl-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
72	 <p>(4-Chloro-3-nitro-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-</p>

Figure 1 Suite 14

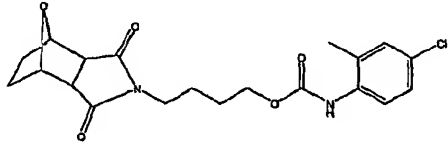
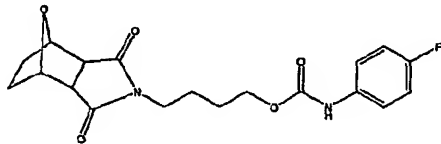
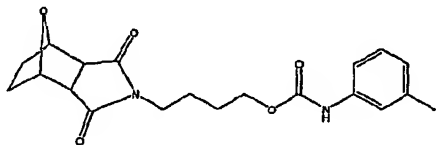
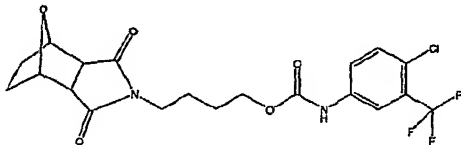
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-butyl ester
73	 <p>(4-Chloro-2-methyl-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
74	 <p>(4-Fluoro-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
75	 <p>m-Tolyl-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
76	 <p>(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>

Figure 1 Suite 15

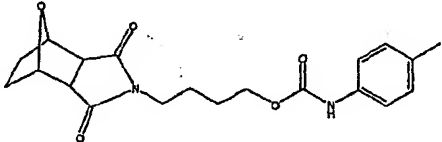
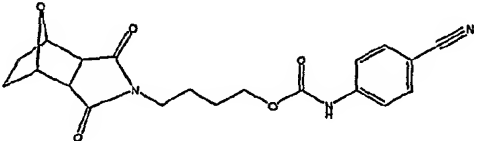
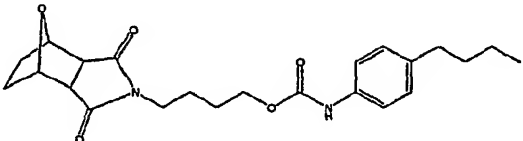
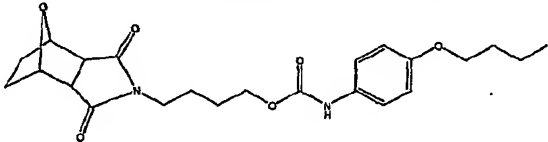
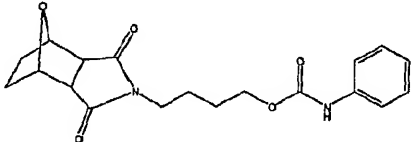
77	 <p>p-Tolyl-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
78	 <p>(4-Cyano-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
79	 <p>(4-Butyl-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
80	 <p>(4-Butoxy-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
81	 <p>Phenyl-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>

Figure 1 Suite 16



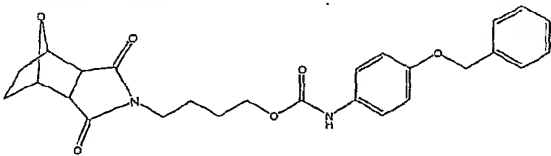
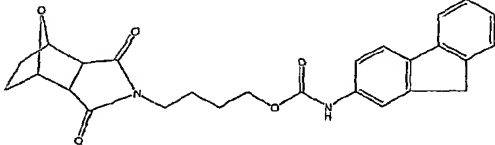
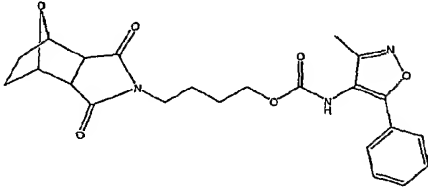
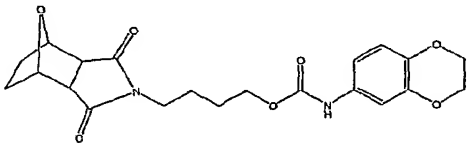
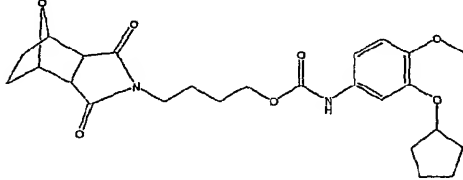
82	 <p>(4-Benzyloxy-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
83	 <p>(9H-Fluoren-2-yl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
84	 <p>(3-Methyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
85	 <p>(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
86	 <p>(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>

Figure 1 Suite 17

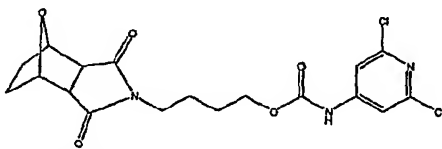
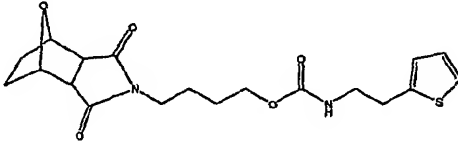
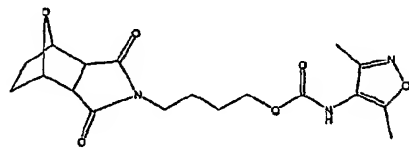
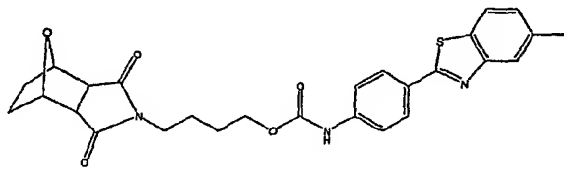
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-butyl ester
87	 <p>(2,6-Dichloro-pyridin-4-yl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
88	 <p>(2-Thiophen-2-yl-ethyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
89	 <p>(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
90	 <p>[4-(6-Methyl-benzothiazol-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>

Figure 1 Suite 18

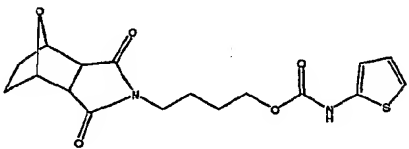
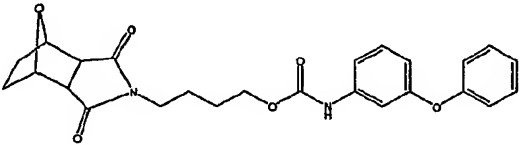
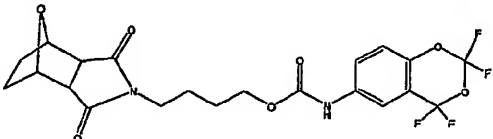
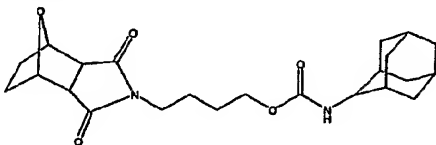
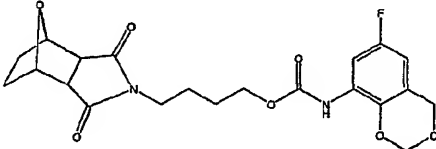
91	 <p>Thiophen-2-yl-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
92	 <p>(3-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
93	 <p>(2,2,4,4-Tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
94	 <p>Adamantan-1-yl-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
95	 <p>(6-Fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-yl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>

Figure 1 Suite 19

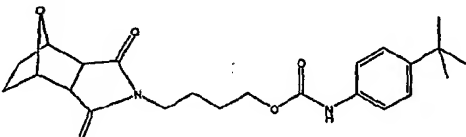
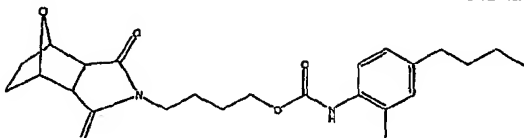
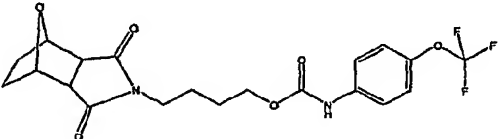
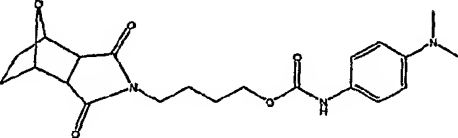
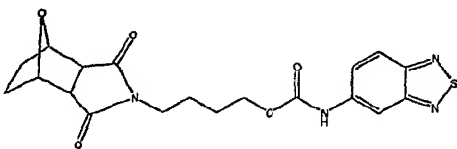
96	 <p>(4-tert-Butyl-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
97	 <p>(4-Butyl-2-methyl-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
98	 <p>(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
99	 <p>(4-Dimethylamino-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
100	 <p>Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>

Figure 1 Suite 20

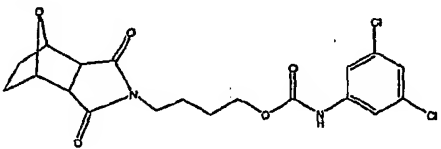
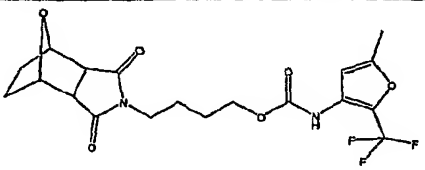
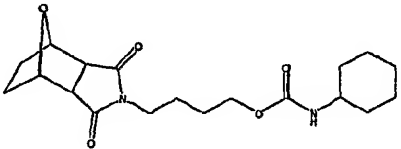
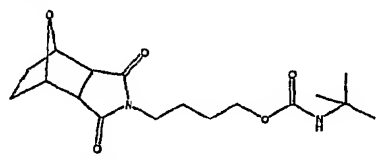
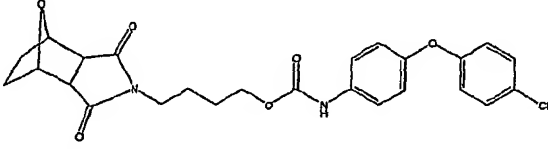
101	 <p>(3,5-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
102	 <p>(5-Methyl-2-trifluoromethyl-furan-3-yl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
103	 <p>Cyclohexyl-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
104	 <p>tert-Butyl-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
105	 <p>[4-(4-Chloro-phenoxy)-phenyl]-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>

Figure 1 Suite 21

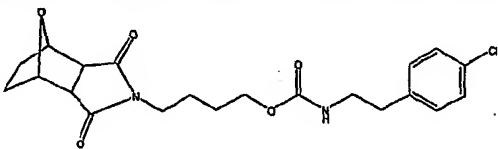
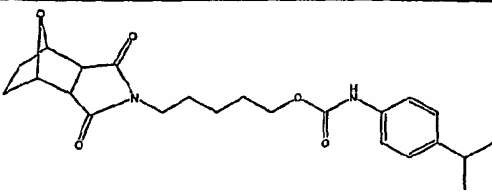
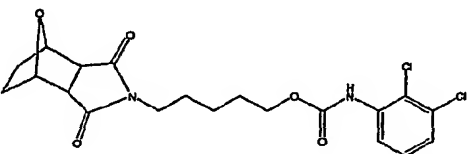
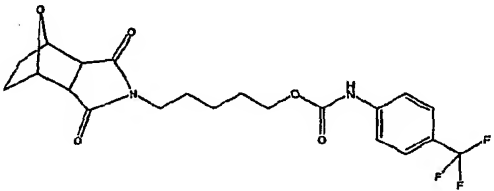
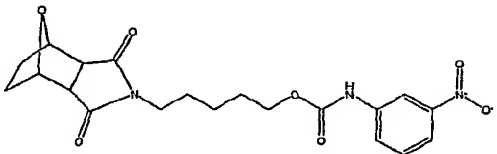
106	 <p>[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
107	 <p>(4-Isopropyl-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
108	 <p>(2,3-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
109	 <p>(4-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
110	 <p>(3-Nitro-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>

Figure 1 Suite 22

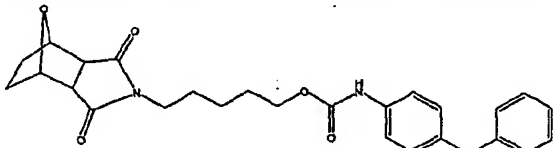
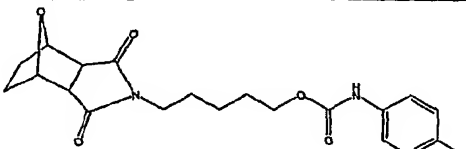
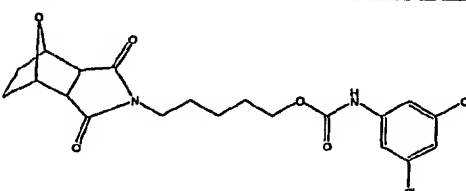
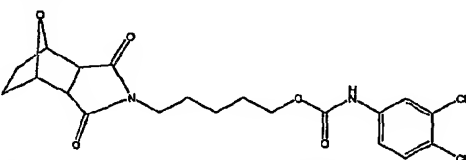
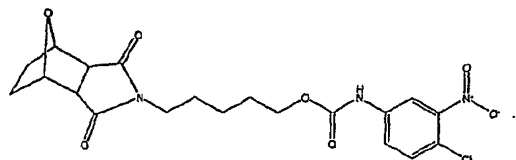
111	 <p>(4-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
112	 <p>(4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
113	 <p>(3,5-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
114	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
115	 <p>(4-Chloro-3-nitro-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>

Figure 1 Suite 23

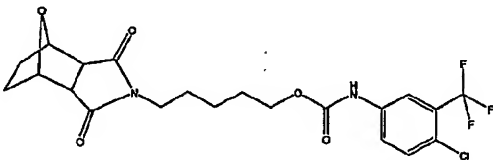
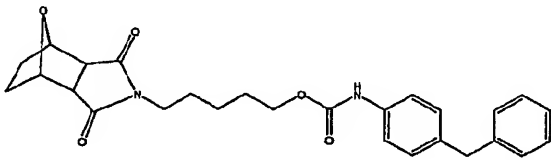
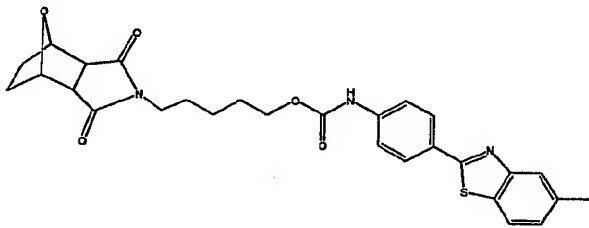
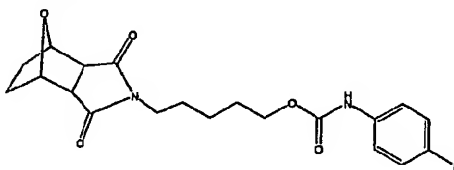
116	 <p>(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
117	 <p>(4-Benzyl-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
118	 <p>[4-(6-Methyl-benzothiazol-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
119	 <p>(4-Iodo-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>

Figure 1 Suite 24



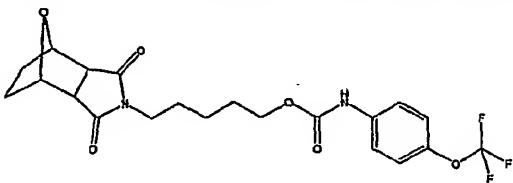
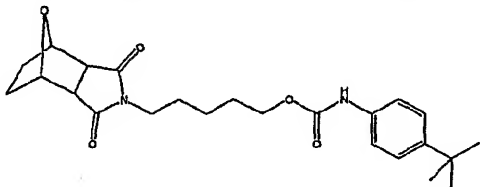
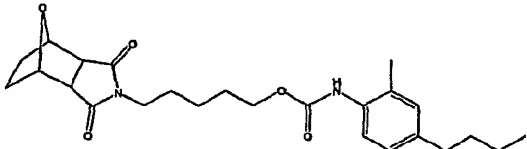
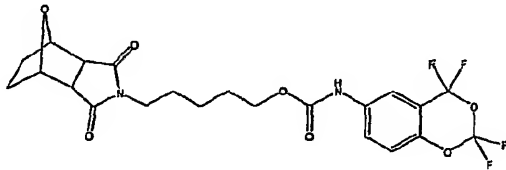
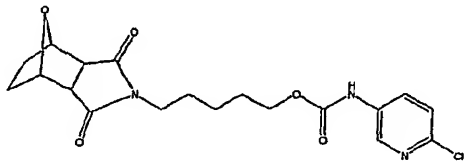
120	 <p>(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
121	 <p>(4-tert-Butyl-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
122	 <p>(4-Butyl-2-methyl-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
123	 <p>(2,2,4,4-Tetrafluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
124	 <p>(6-Chloro-pyridin-3-yl)-carbamic acid</p>

Figure 1 Suite 25

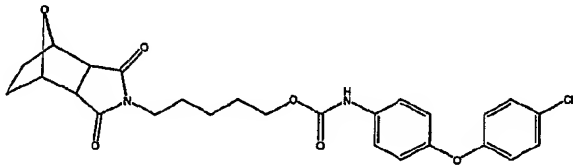
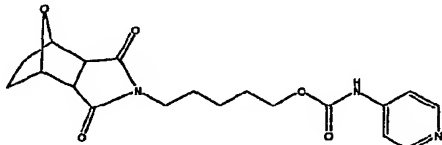
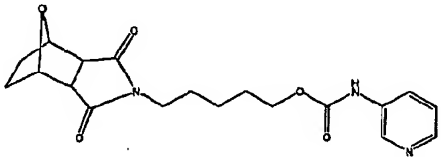
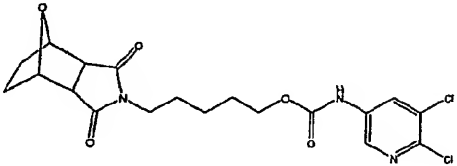
	5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-pentyl ester
125	 <p>[4-(4-Chloro-phenoxy)-phenyl]-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
126	 <p>Pyridin-4-yl-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
127	 <p>Pyridin-3-yl-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
128	 <p>(5,6-Dichloro-pyridin-3-yl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>

Figure 1 Suite 26

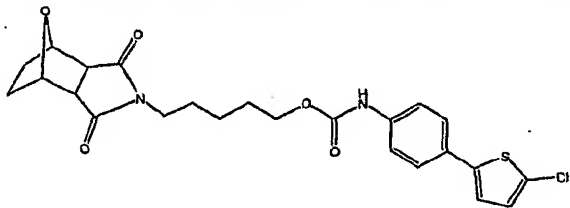
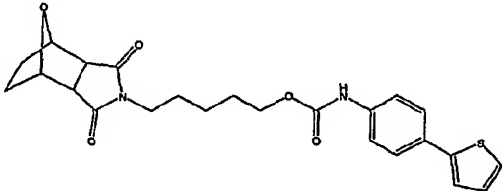
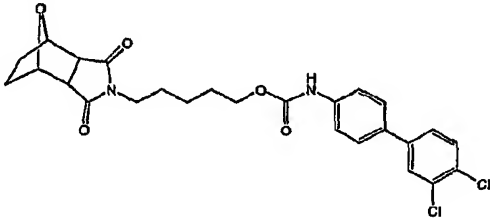
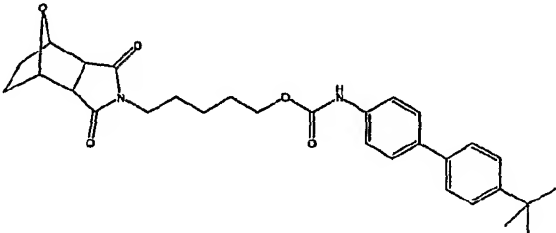
129	 <p>[4-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-phenyl]- carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
130	 <p>(4-Thiophen-2-yl-phenyl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
131	 <p>(3',4'-Dichloro-biphenyl-4-yl)- carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
132	 <p>(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>

Figure 1 Suite 27

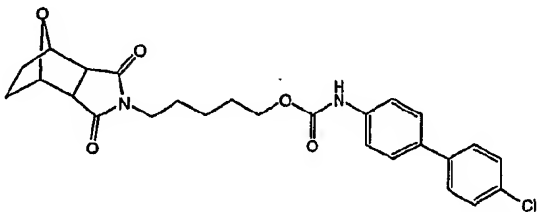
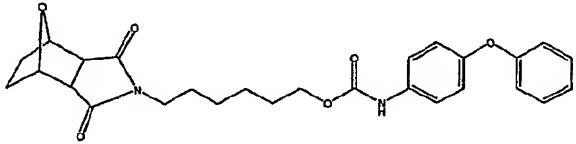
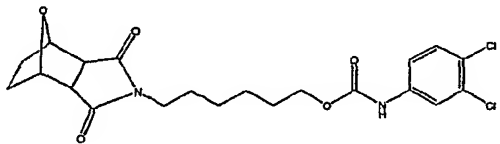
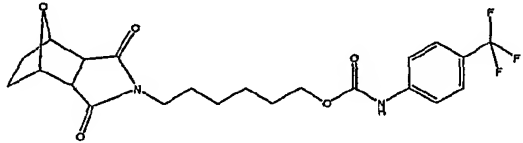
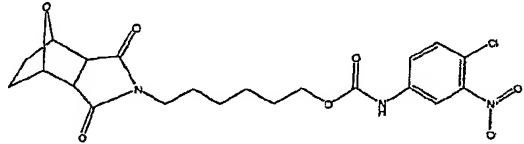
133	 <p>(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-carbamic acid 5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl ester</p>
134	 <p>(4-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexyl ester</p>
135	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexyl ester</p>
136	 <p>(4-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexyl ester</p>
137	 <p>(4-Chloro-3-nitro-phenyl)-carbamic acid 6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexyl ester</p>

Figure 1 Suite 28

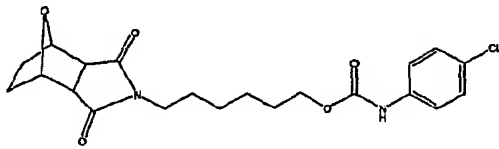
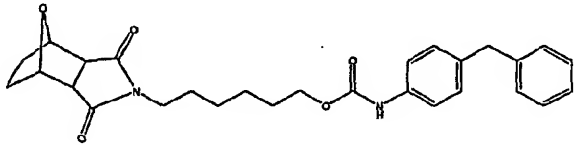
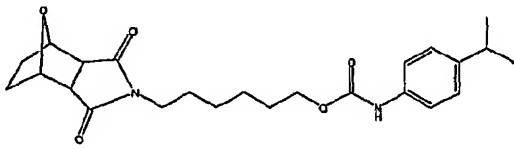
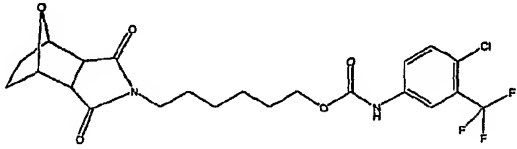
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-hexyl ester
138	 <p>(4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexyl ester</p>
139	 <p>(4-Benzyl-phenyl)-carbamic acid 6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexyl ester</p>
140	 <p>(4-Isopropyl-phenyl)-carbamic acid 6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexyl ester</p>
141	 <p>(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexyl ester</p>

Figure 1 Suite 29

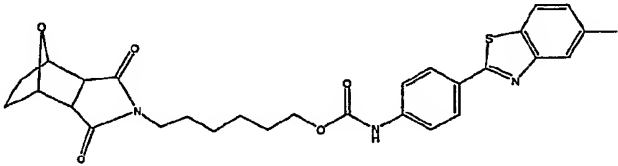
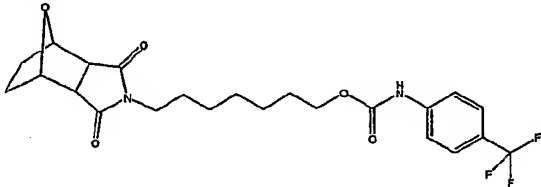
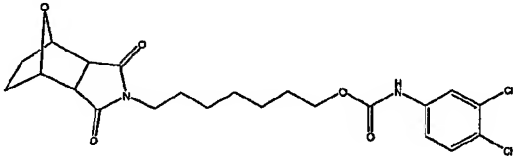
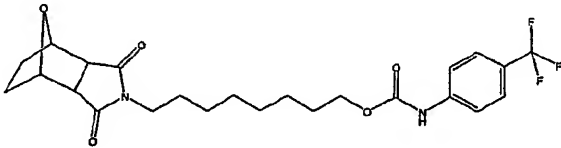
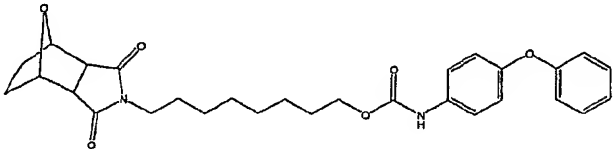
142	 <p>[4-(6-Methyl-benzothiazol-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexyl ester</p>
143	 <p>(4-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 7-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-heptyl ester</p>
144	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 7-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-heptyl ester</p>
145	 <p>(4-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 8-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-octyl ester</p>
146	

Figure 1 Suite 30

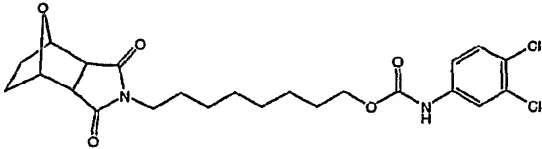
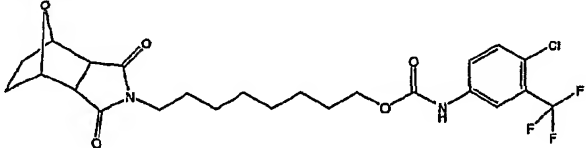
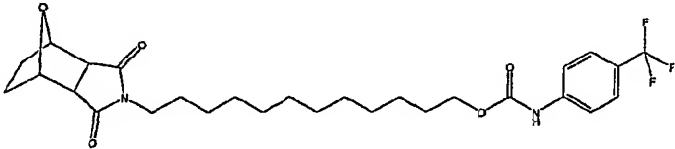
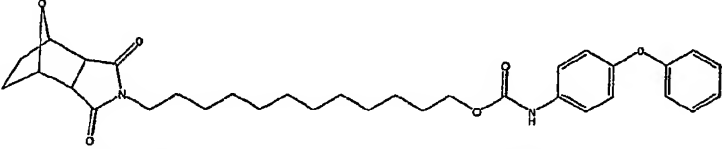
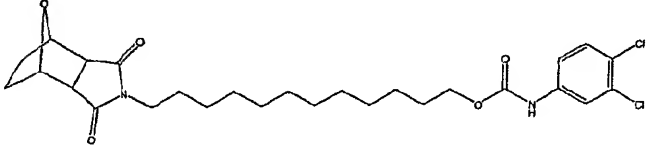
	(4-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 8-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-octyl ester
147	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 8-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-octyl ester</p>
148	 <p>(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 8-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-octyl ester</p>
149	 <p>(4-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 12-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-dodecyl ester</p>
150	 <p>(4-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 12-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-dodecyl ester</p>
151	

Figure 1 Suite 31

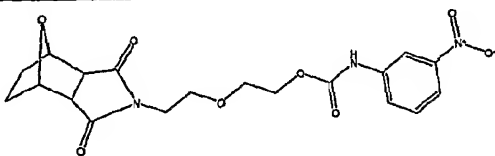
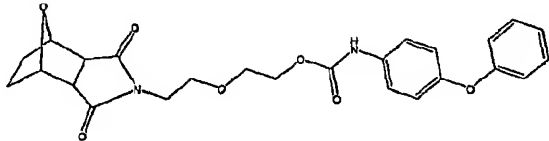
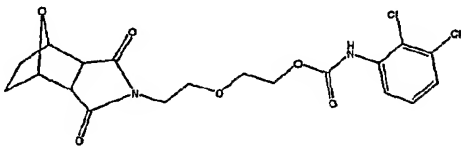
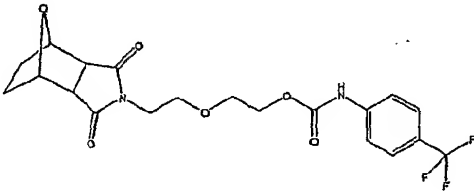
	(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 12-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-dodecyl ester
152	 (3-Nitro-phenyl)-carbamic acid 2-[2-( 3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-ethoxy]-ethyl ester
153	 (4-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 2-[2-( 3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-ethoxy]-ethyl ester
154	 (2,3-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2- [2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-ethoxy]-ethyl ester
155	 (4-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 2-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-ethoxy]-ethyl ester

Figure 1 Suite 32



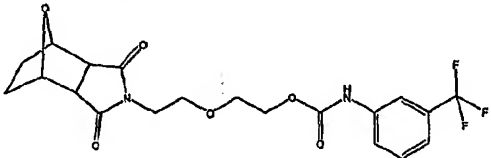
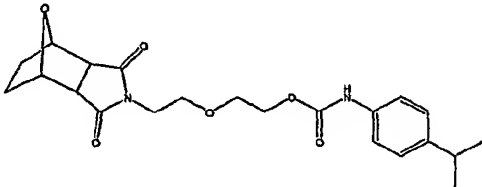
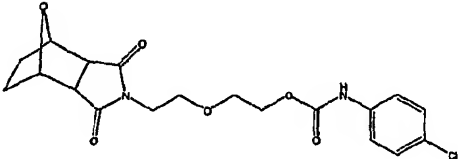
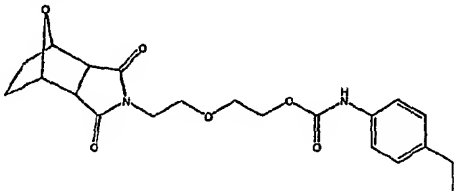
156	 <p>(3-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 2-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethoxy]-ethyl ester</p>
157	 <p>(4-Isopropyl-phenyl)-carbamic acid 2-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethoxy]-ethyl ester</p>
158	 <p>(4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 2-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethoxy]-ethyl ester</p>
159	 <p>(4-Ethyl-phenyl)-carbamic acid 2-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethoxy]-ethyl ester</p>

Figure 1 Suite 33

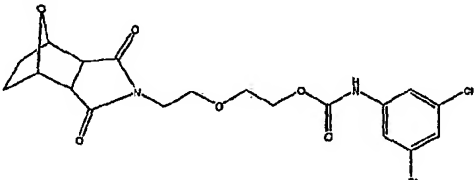
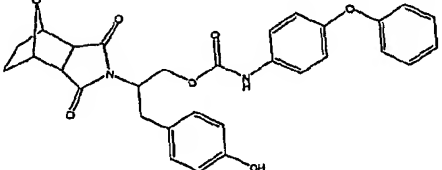
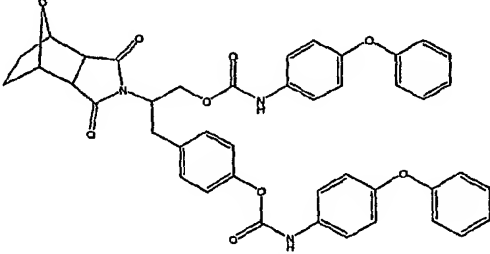
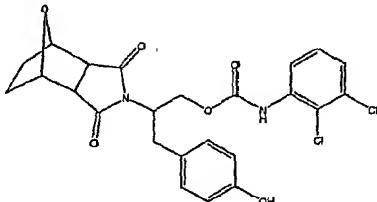
160	 <p>(3,5-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethoxy]-ethyl ester</p>
161	 <p>(4-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)-propyl ester</p>
162	 <p>(4-biphenyl-ether)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-((4-biphenyl-ether)-carbamoyloxy-phenyl)-propyl ester</p>
163	 <p>(2,3-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)-propyl ester</p>

Figure 1 Suite 34

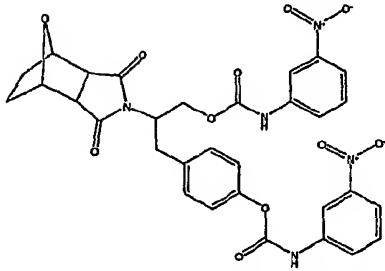
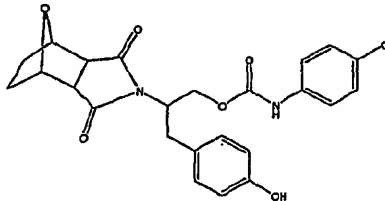
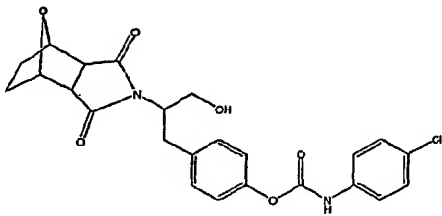
	phenyl)-propyl ester
164	 <p>(3-Nitro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-((3-Nitro-phenyl)-carbamoyloxy-phenyl)-propyl ester</p>
165	 <p>(4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl ester</p>
166	 <p>(4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 4-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,5</sup>]dec-4-yl)-3-hydroxy-propyl]-phenyl ester</p>

Figure 1 Suite 35

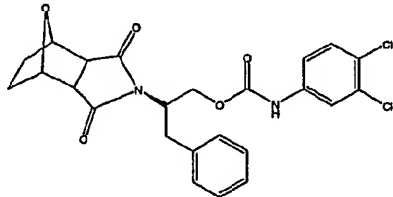
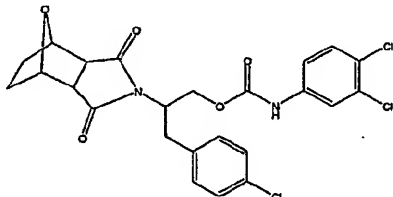
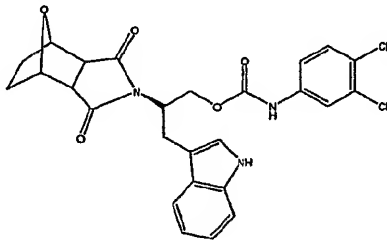
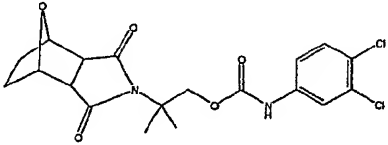
167	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-phenyl-propyl ester</p>
168	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 3-(4-chloro-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
169	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-propyl ester</p>
170	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-</p>

Figure 1 Suite 36

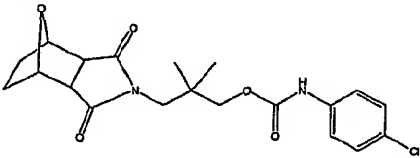
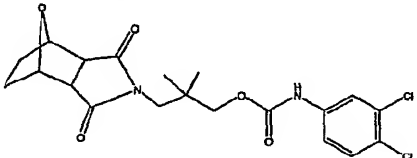
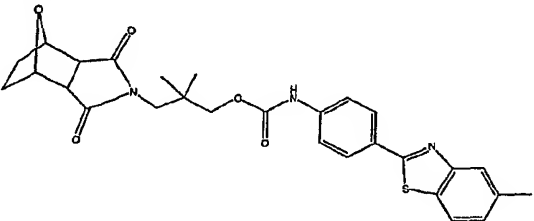
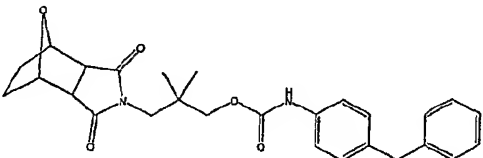
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-2-methyl-propyl ester
171	 <p>(4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
172	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
173	 <p>[4-(6-Methyl-benzothiazol-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
174	 <p>(4-Benzyl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>

Figure 1 Suite 37

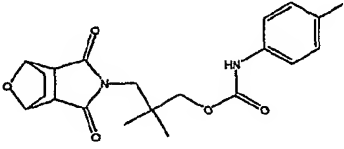
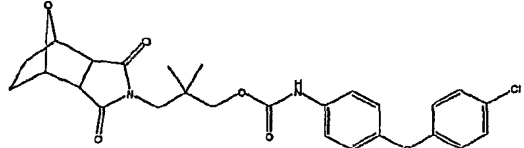
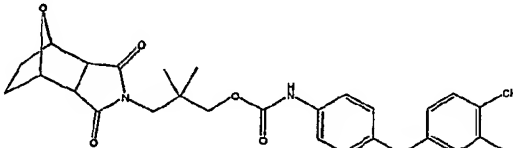
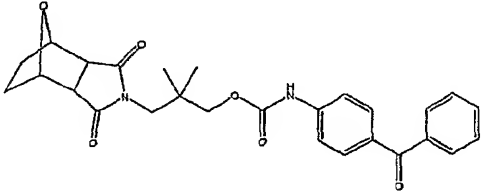
	(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester
175	 <p>(4-Iodo-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
176	 <p>[4-(4-Chloro-phenoxy)-phenyl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
177	 <p>[4-(3,4-Dichloro-phenoxy)-phenyl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
178	 <p>(4-Benzoyl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>

Figure 1 Suite 38

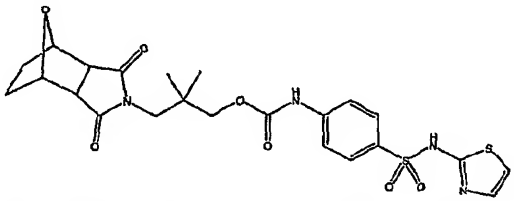
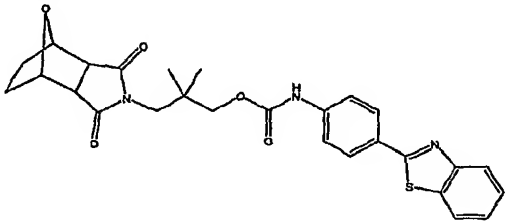
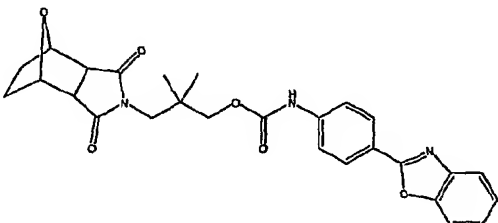
	propyl ester
179	 <p>[4-(Thiazol-2-ylsulfamoyl)-phenyl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethylpropyl ester</p>
180	 <p>(4-Benzothiazol-2-yl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethylpropyl ester</p>
181	 <p>(4-Benzooxazol-2-yl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethylpropyl ester</p>

Figure 1 Suite 39

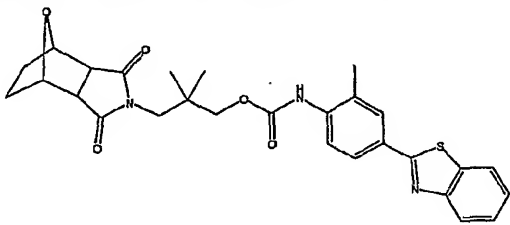
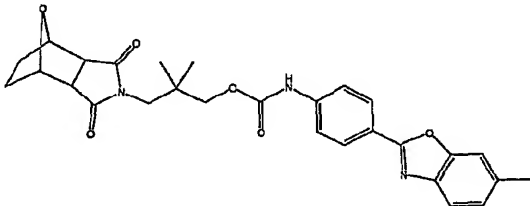
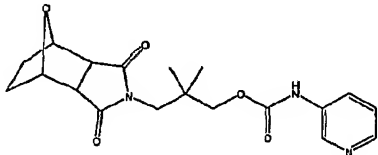
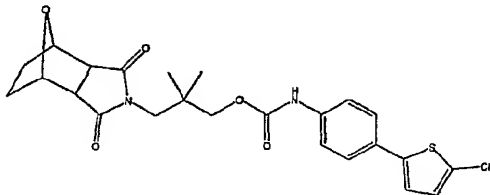
182	 <p>(4-Benzothiazol-2-yl-2-methyl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
183	 <p>[4-(6-Methyl-benzooxazol-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
184	 <p>Pyridin-4-yl-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
185	 <p>[4-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>

Figure 1 Suite 40



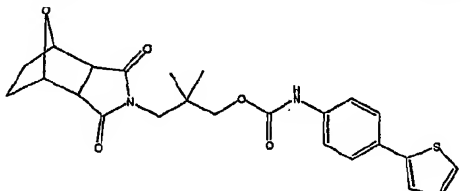
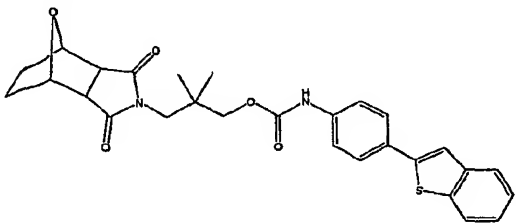
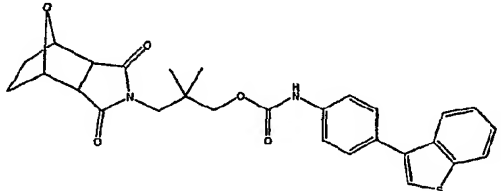
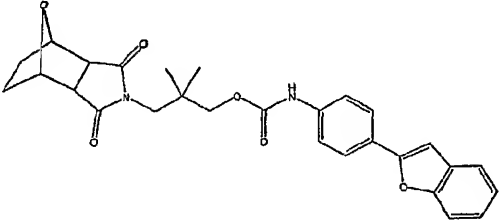
186	 <p>(4-Thiophen-2-yl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl- propyl ester</p>
187	 <p>(4-Benzo[b]thiophen-2-yl-phenyl)- carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl- propyl ester</p>
188	 <p>(4-Benzo[b]thiophen-3-yl-phenyl)- carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl- propyl ester</p>
189	 <p>(4-Benzofuran-2-yl-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-</p>

Figure 1 Suite 41

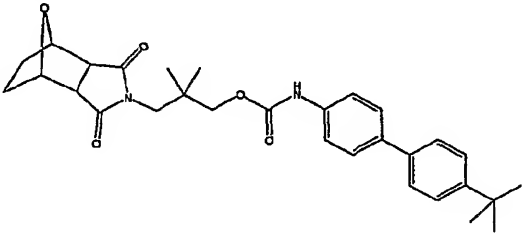
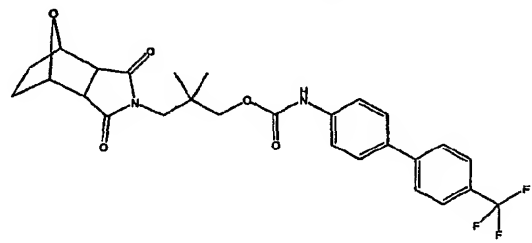
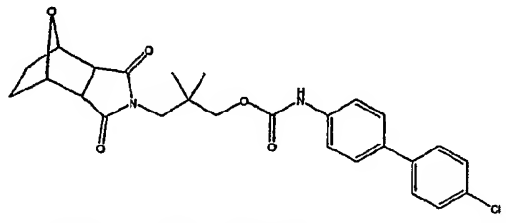
	propyl ester
190	 <p>(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethylpropyl ester</p>
191	 <p>(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethylpropyl ester</p>
192	 <p>(4'-Chloro-biphenyl-4-yl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethylpropyl ester</p>

Figure 1 Suite 42

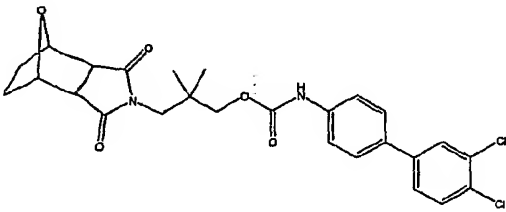
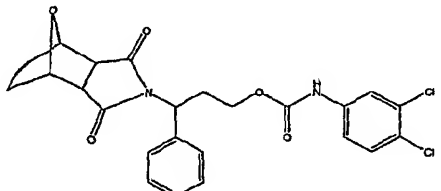
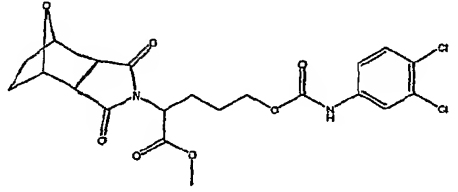
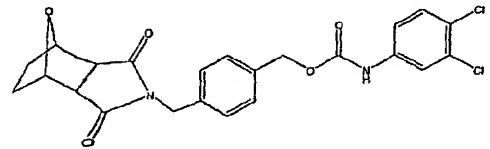
193	 <p>(3',4'-Dichloro-biphenyl-4-yl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
194	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-phenyl-propyl ester</p>
195	 <p>5-(3,4-Dichloro-phenylcarbamoxyloxy)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentanoic acid methyl ester</p>
196	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzyl</p>

Figure 1 Suite 43

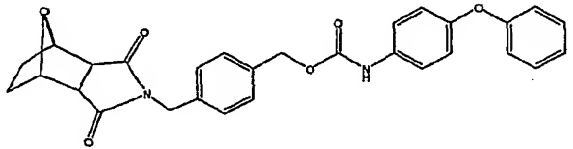
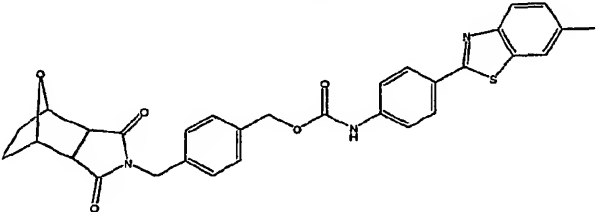
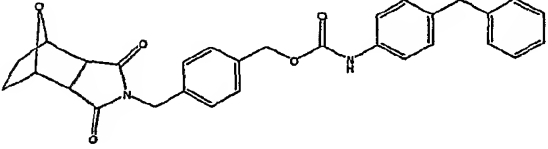
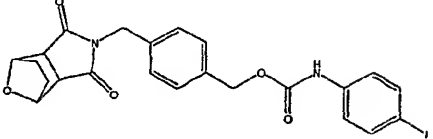
	ester
197	 <p>(4-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzyl ester</p>
198	 <p>[4-(6-Methyl-benzothiazol-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzyl ester</p>
199	 <p>(4-Benzyl-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzyl ester</p>
200	 <p>(4-Iodo-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-</p>

Figure 1 Suite 44

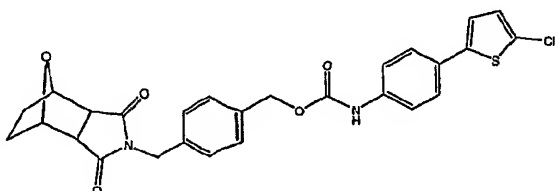
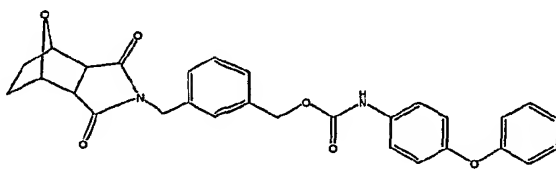
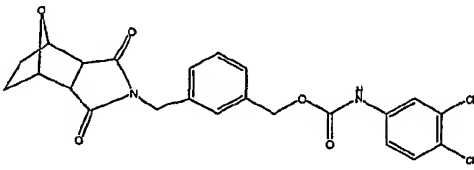
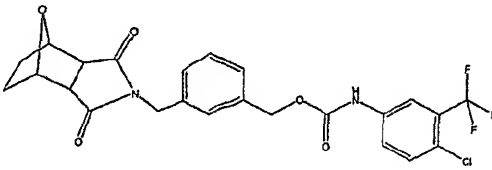
	dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-ylmethyl)-benzyl ester
201	 <p>[4-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzyl ester</p>
202	 <p>(4-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzyl ester</p>
203	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzyl ester</p>
204	 <p>(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-</p>

Figure 1 Suite 45

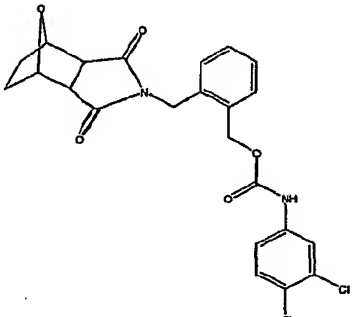
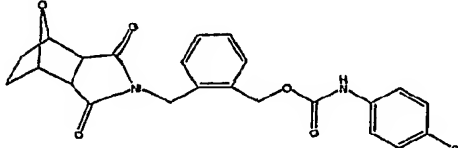
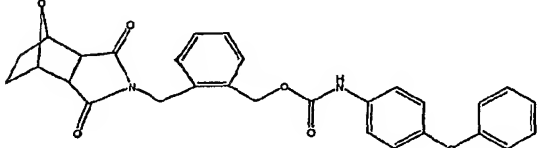
	carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-ylmethyl)-benzyl ester
205	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzyl ester</p>
206	 <p>(4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzyl ester</p>
207	 <p>(4-Phenoxy-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzyl ester</p>

Figure 1 Suite 46

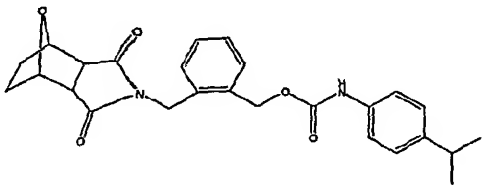
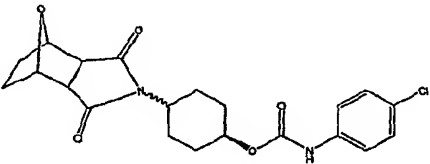
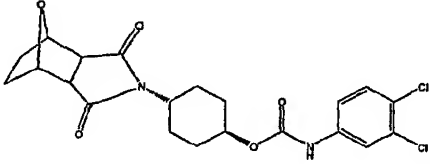
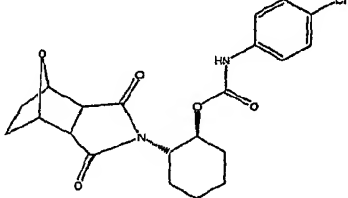
208	 <p>(4-Isopropyl-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzyl ester</p>
209	 <p>(4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-cyclohexyl ester</p>
210	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-cyclohexyl ester</p>
211	 <p>(4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-cyclohexyl ester</p>

Figure 1 Suite 47

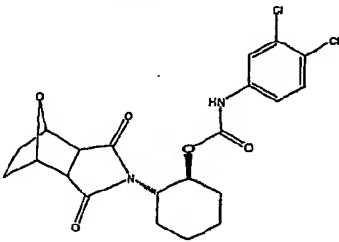
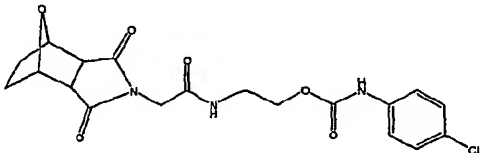
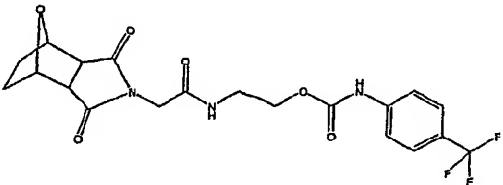
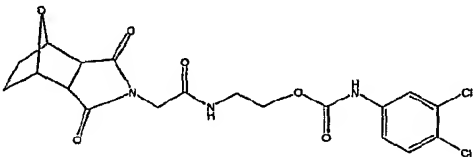
212	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-cyclohexyl ester</p>
213	 <p>(4-Chloro-phenyl)-carbamic acid 2-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetylamino]-ethyl ester</p>
214	 <p>(4-Trifluoromethyl-phenyl)-carbamic acid 2-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetylamino]-ethyl ester</p>
215	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetylamino]-ethyl ester</p>

Figure 1 Suite 48



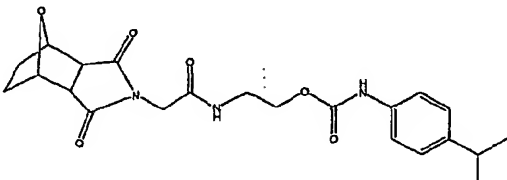
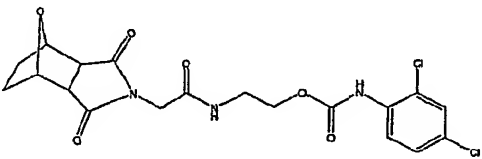
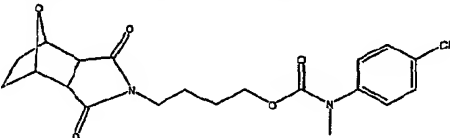
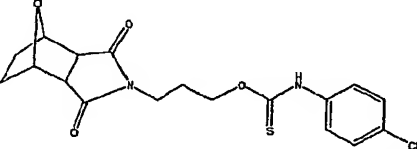
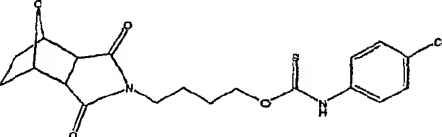
216	 <p>(4-Isopropyl-phenyl)-carbamic acid 2-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetylamino]-ethyl ester</p>
217	 <p>(2,4-Dichloro-phenyl)-carbamic acid 2-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetylamino]-ethyl ester</p>
218	 <p>(4-Chloro-phenyl)-methyl-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
219	 <p>(4-Chloro-phenyl)-thiocarbamic acid O-[3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl] ester</p>
220	 <p>(4-Chloro-phenyl)-methyl-carbamic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>

Figure 1 Suite 49

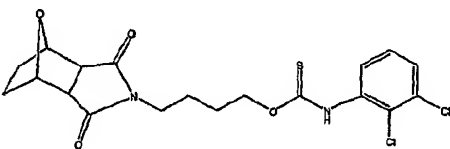
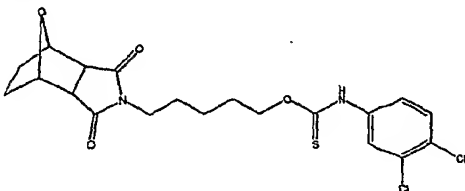
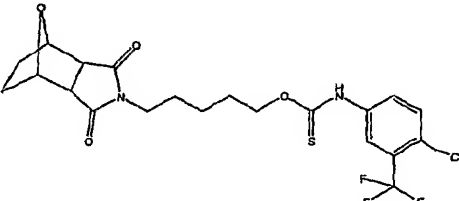
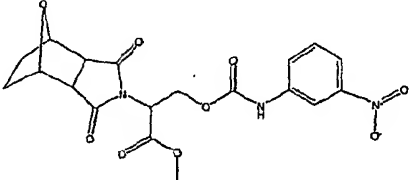
	(4-Chloro-phenyl)-thiocarbamic acid O-[4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-butyl] ester
221	 <p>(2,3-Dichloro-phenyl)-thiocarbamic acid O-[4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl] ester</p>
222	 <p>(3,4-Dichloro-phenyl)-thiocarbamic acid O-[5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl] ester</p>
223	 <p>(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-thiocarbamic acid O-[5-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentyl] ester</p>
224	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(3-nitro-</p>

Figure 1 Suite 50

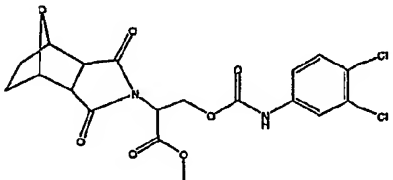
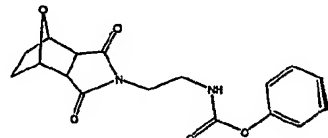
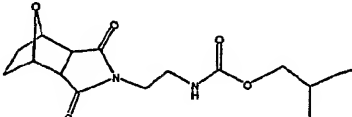
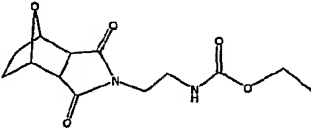
	phenylcarbamoyloxy)-propionic acid methyl ester
225	 <p>3-(3,4-Dichloro-phenylcarbamoyloxy)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propionic acid methyl ester</p>
226	 <p>[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-carbamic acid phenyl ester</p>
227	 <p>[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-carbamic acid isobutyl ester</p>
228	 <p>[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-carbamic acid ethyl ester</p>

Figure 1 Suite 51

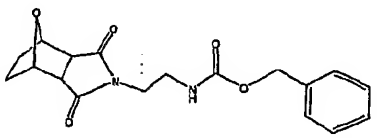
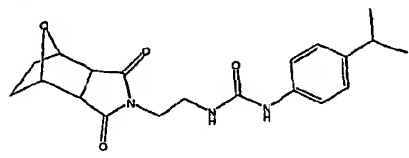
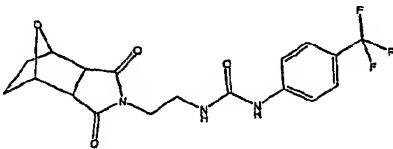
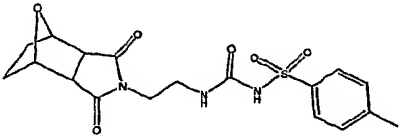
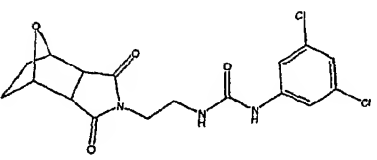
229	 <p>[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-carbamic acid benzyl ester</p>
230	 <p>1-[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-3-(4-isopropyl-phenyl)-urea</p>
231	 <p>1-[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-urea</p>
232	 <p>1-[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-3-(p-toluenesulfonyl)-urea</p>
233	 <p>1-(3,5-Dichloro-phenyl)-3-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-urea</p>

Figure 1 Suite 52

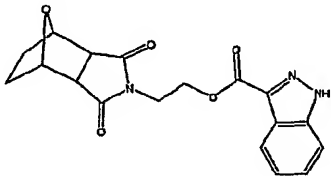
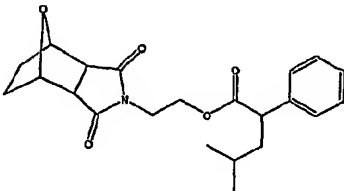
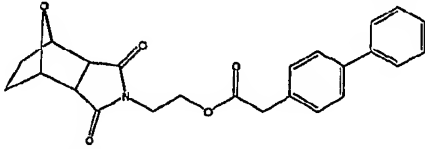
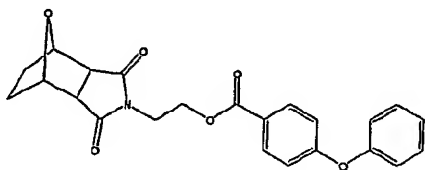
	yl)-ethyl]-urea
234	 <p>1H-Indazole-3-carboxylic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
235	 <p>4-Methyl-2-phenyl-pentanoic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
236	 <p>Biphenyl-4-yl-acetic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>
237	 <p>4-Phenoxy-benzoic acid 2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl ester</p>

Figure 1 Suite 53

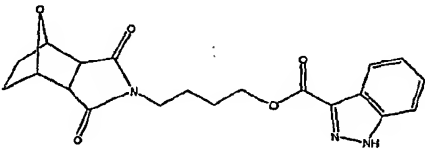
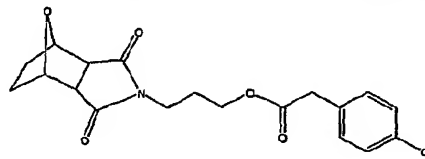
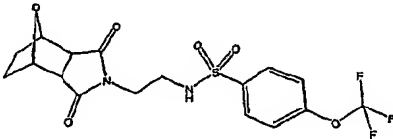
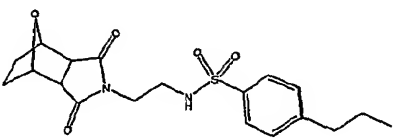
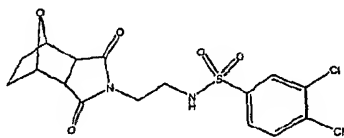
238	 <p>1H-Indazole-3-carboxylic acid 4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyl ester</p>
239	 <p>(4-Chloro-phenyl)-acetic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propyl ester</p>
240	 <p>N-[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-4-trifluoromethoxy-benzenesulfonamide</p>
241	 <p>N-[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-4-propyl-benzenesulfonamide</p>
242	 <p>3,4-Dichloro-N-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-benzenesulfonamide</p>

Figure 1 Suite 54

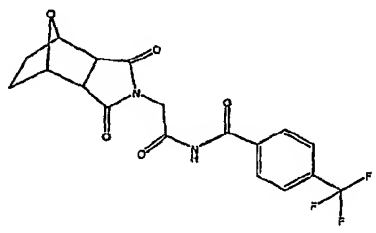
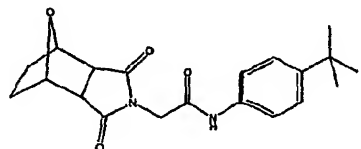
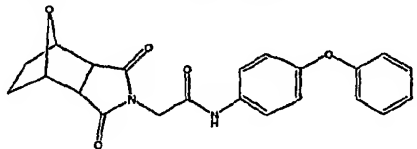
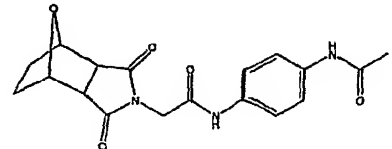
	benzenesulfonamide
243	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide</p>
244	 <p>N-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetamide</p>
245	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-phenoxy-phenyl)-acetamide</p>
246	 <p>N-(4-Acetylamino-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetamide</p>

Figure 1 Suite 55

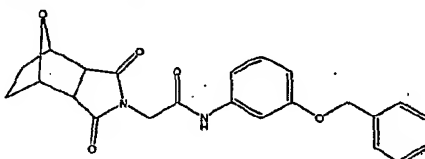
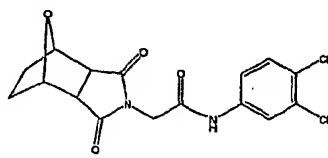
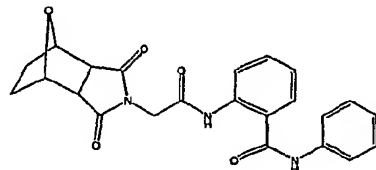
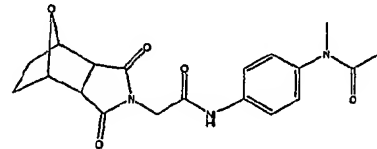
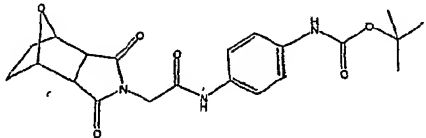
247	 <p>N-(3-Benzoyloxy-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetamide</p>
248	 <p>N-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-(dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetamide</p>
249	 <p>2-[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetylamino]-N-phenyl-benzamide</p>
250	 <p>N-[4-(Acetyl-methyl-amino)-phenyl]-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetamide</p>
251	 <p>4-[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-</p>

Figure 1 Suite 56



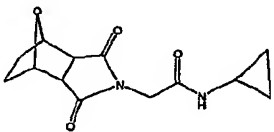
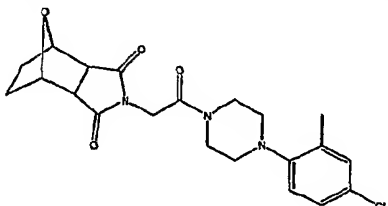
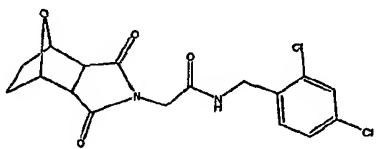
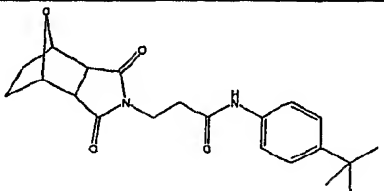
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-acetylamino]-phenyl}-carbamic acid tert-butyl ester
252	 <p>N-Cyclopropyl-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetamide</p>
253	 <p>4-{2-[4-(4-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
254	 <p>N-(2,4-Dichloro-benzyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetamide</p>
255	 <p>N-(4-tert-Butyl-phenyl)-3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propionamide</p>

Figure 1 Suite 57

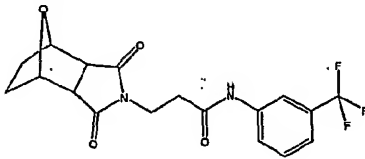
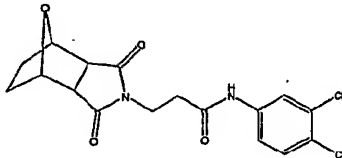
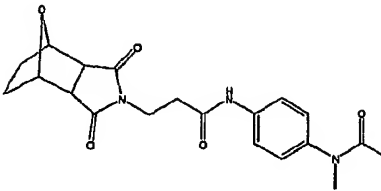
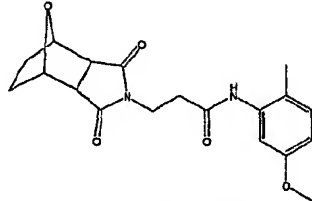
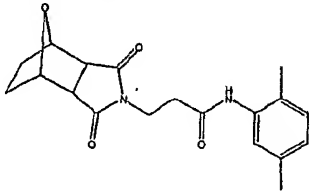
256	 <p>3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide</p>
257	 <p>N-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-(dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propionamide</p>
258	 <p>N-[4-(Acetyl-methyl-amino)-phenyl]-3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propionamide</p>
259	 <p>3-(Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(5-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionamide</p>
260	 <p>3-(Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-methyl-phenyl)-propionamide</p>

Figure 1 Suite 58

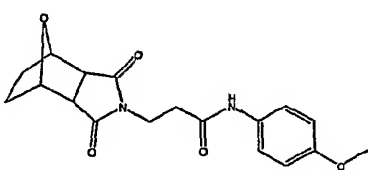
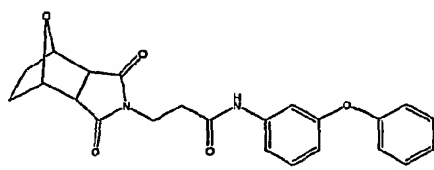
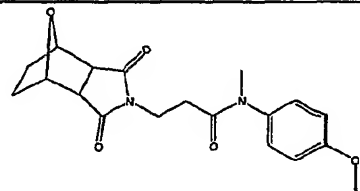
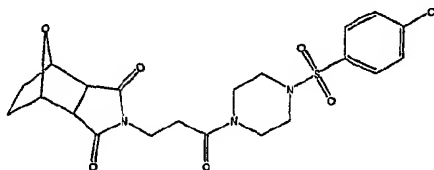
	N-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-(dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-propionamide
261	 <p>3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-methoxy-phenyl)-propionamide</p>
262	 <p>3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(3-phenoxy-phenyl)-propionamide</p>
263	 <p>3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-methoxy-phenyl)-N-methyl-propionamide</p>
264	 <p>4-(3-[4-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>

Figure 1 Suite 59

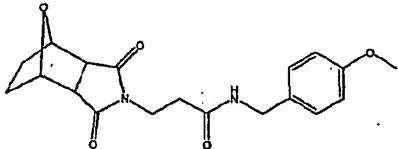
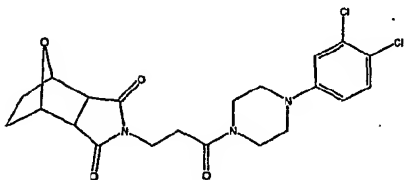
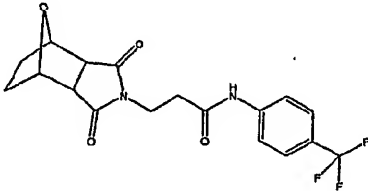
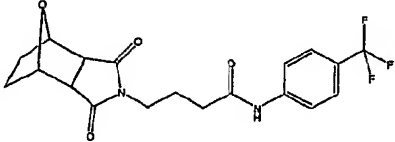
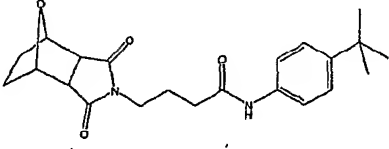
265	 <p>3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-propionamide</p>
266	 <p>4-(3-[4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
267	 <p>3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide</p>
268	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-butyramide</p>
269	 <p>N-(4-tert-Butyl-phenyl)-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-</p>

Figure 1 Suite 60

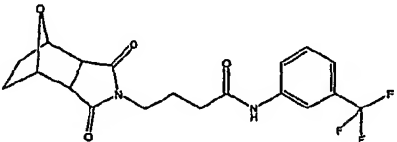
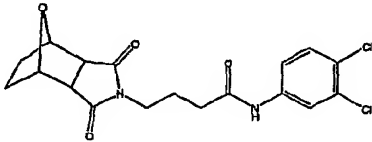
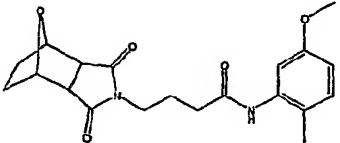
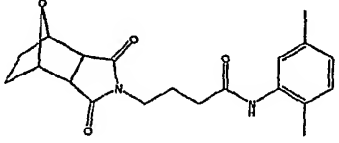
	butyramide
270	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-butyramide</p>
271	 <p>N-(3,4-Dichloro-phenyl)-4-(dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyramide</p>
272	 <p>4-(Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(5-methoxy-2-methyl-phenyl)-butyramide</p>
273	 <p>N-(2,5-Dimethyl-phenyl)-4-(dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyramide</p>

Figure 1 Suite 61

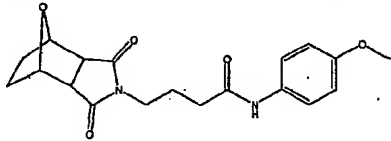
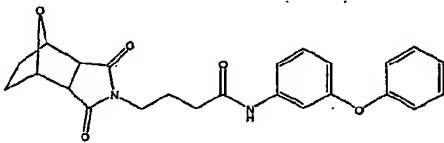
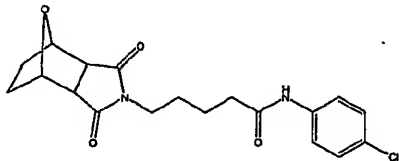
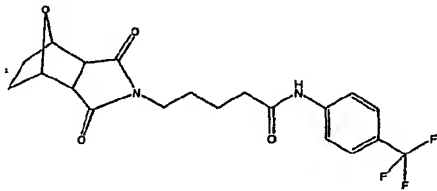
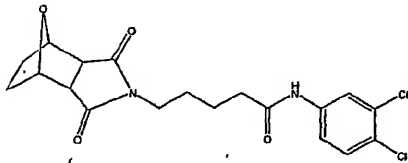
274	 <p>N-(2,5-Dimethyl-phenyl)-4-(dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-butyramide</p>
275	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(3-phenoxy-phenyl)-butyramide</p>
276	 <p>5-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentanoic acid (4-chloro-phenyl)-amide</p>
277	 <p>5-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentanoic acid (4-trifluoromethyl-phenyl)-amide</p>
278	 <p>5-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentanoic acid (3,4-dichloro-phenyl)-amide</p>

Figure 1 Suite 62

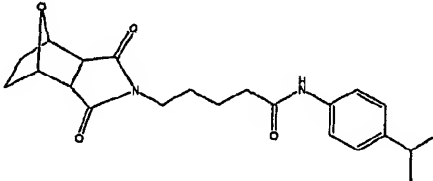
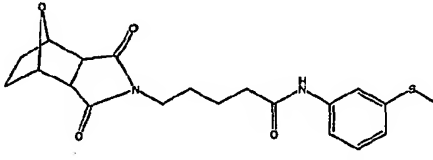
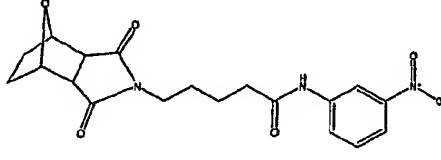
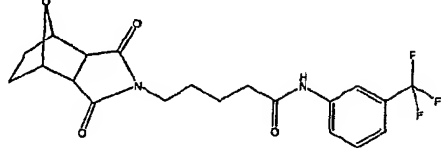
	(3,4-dichloro-phenyl)-amide
279	 <p>5-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentanoic acid (4-isopropyl-phenyl)-amide</p>
280	 <p>5-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentanoic acid (3-methylsulfanyl-phenyl)-amide</p>
281	 <p>5-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentanoic acid (3-nitro-phenyl)-amide</p>
282	 <p>5-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentanoic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide</p>

Figure 1 Suite 63

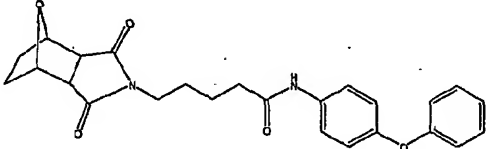
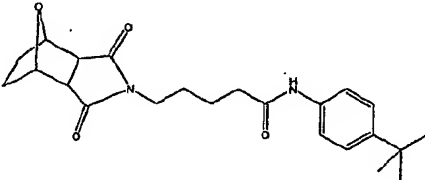
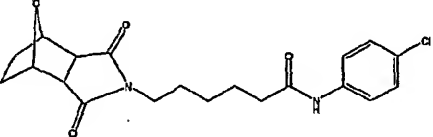
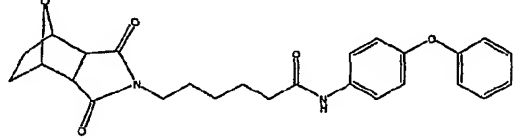
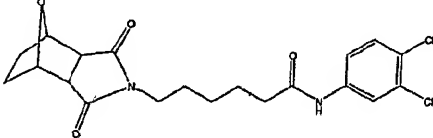
283	 <p>5-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentanoic acid (4-phenoxy-phenyl)-amide</p>
284	 <p>5-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentanoic acid (4-tert-butyl-phenyl)-amide</p>
285	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (4-chloro-phenyl)-amide</p>
286	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (4-phenoxy-phenyl)-amide</p>
287	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (3,4-dichloro-phenyl)-amide</p>

Figure 1 Suite 64



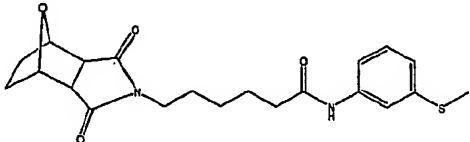
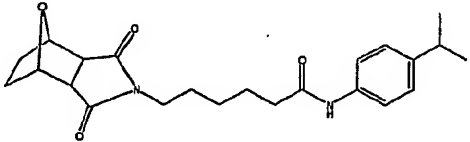
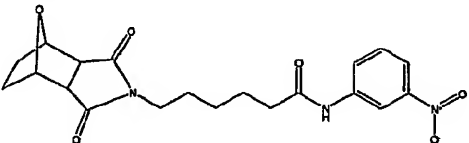
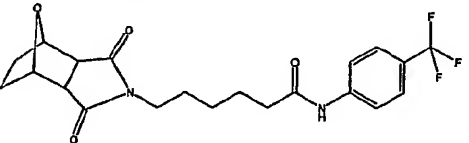
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-hexanoic acid (3,4-dichloro-phenyl)-amide
288	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (3-methylsulfanyl-phenyl)-amide</p>
289	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (4-isopropyl-phenyl)-amide</p>
290	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (3-nitro-phenyl)-amide</p>
291	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (4-trifluoromethyl-phenyl)-amide</p>

Figure 1 Suite 65

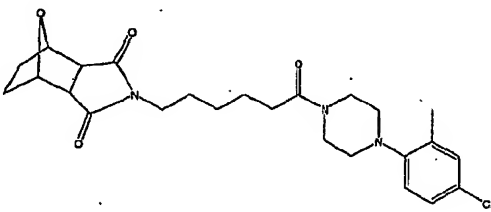
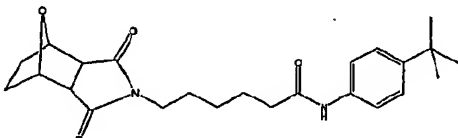
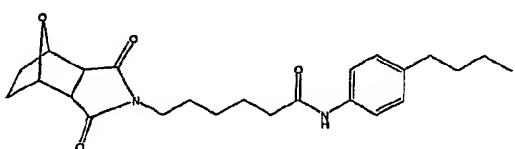
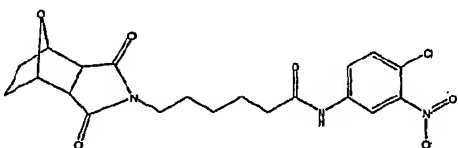
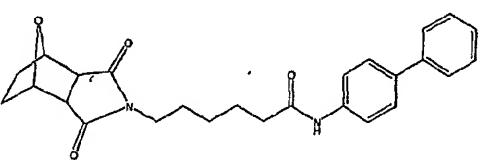
292	 <p>4-{6-[4-(4-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-6-oxo-hexyl}-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
293	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (4-tert-butyl-phenyl)-amide</p>
294	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (4-butyl-phenyl)-amide</p>
295	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (4-chloro-3-nitro-phenyl)-amide</p>
296	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (4-phenyl-phenyl)-amide</p>

Figure 1 Suite 66

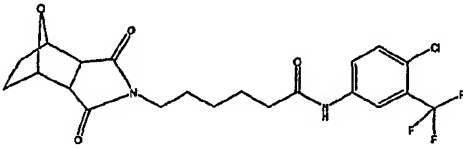
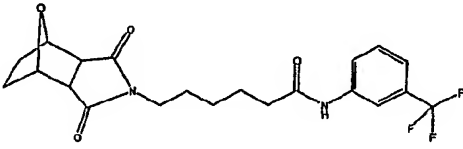
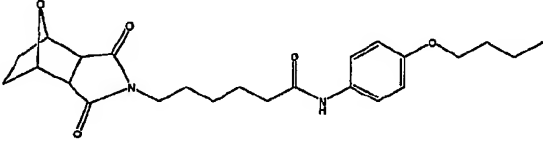
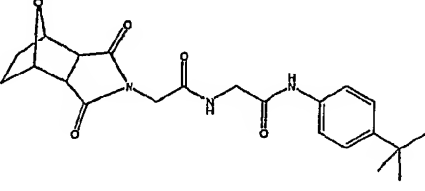
	6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-hexanoic acid biphenyl-4-ylamide
297	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-amide</p>
298	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide</p>
299	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid (4-butoxy-phenyl)-amide</p>
300	 <p>N-[(4-tert-Butyl-phenylcarbamoyl)-methyl]-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetamide</p>

Figure 1 Suite 67

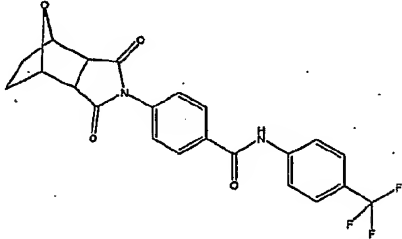
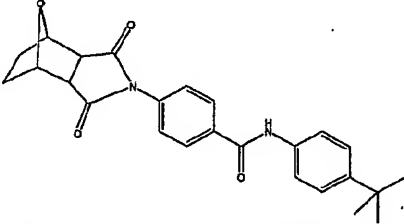
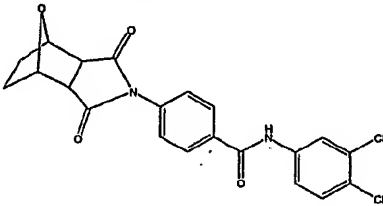
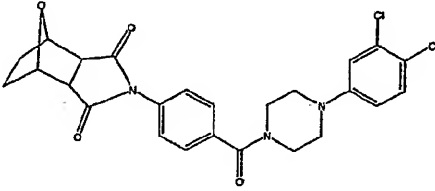
301	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-benzamide</p>
302	 <p>N-(4-tert-Butyl-phenyl)-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-benzamide</p>
303	 <p>N-(3,4-Dichloro-phenyl)-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-benzamide</p>
304	 <p>4-{4-[4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-phenyl}-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>

Figure 1 Suite 68

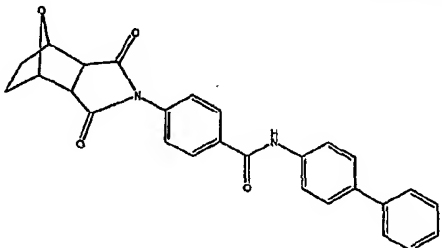
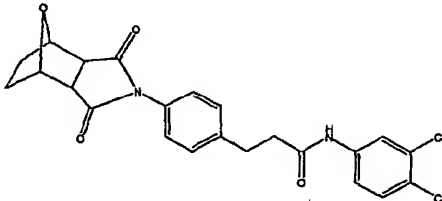
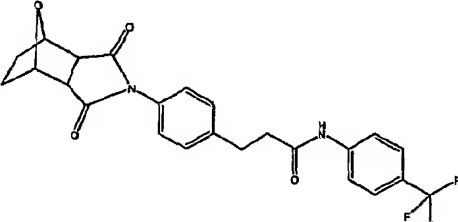
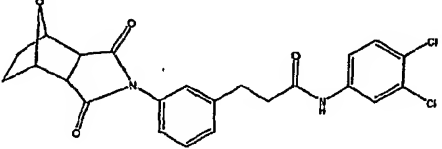
305	 <p>N-Biphenyl-4-yl-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-benzamide</p>
306	 <p>N-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-[4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-propionamide</p>
307	 <p>3-[4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide</p>
308	 <p>N-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-[3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-propionamide</p>

Figure 1 Suite 69

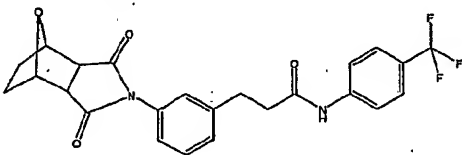
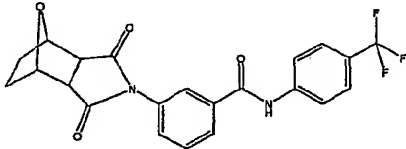
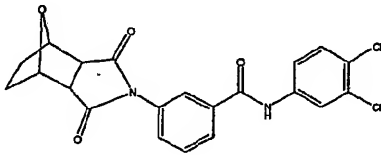
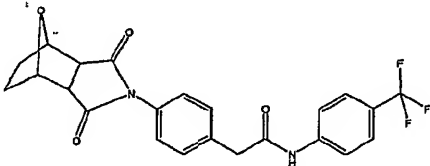
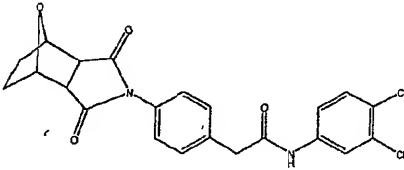
309	 <p>3-[3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide</p>
310	 <p>3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-benzamide</p>
311	 <p>N-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-benzamide</p>
312	 <p>2-[4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide</p>
313	 <p>N-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-[4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-acetamide</p>

Figure 1 Suite 70

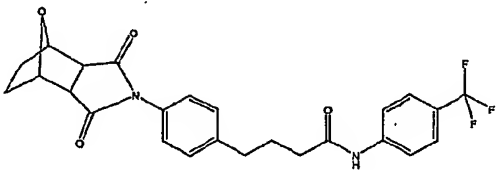
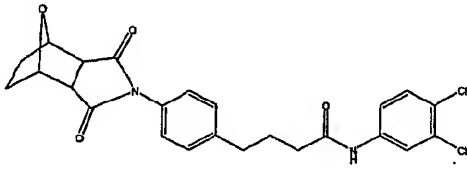
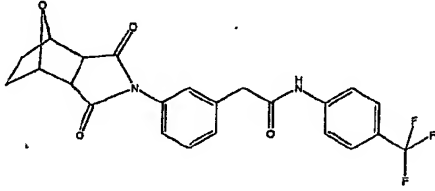
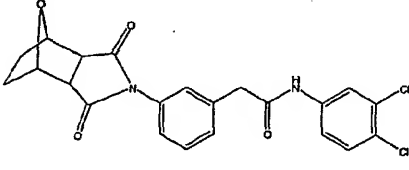
	dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>3,6</sup> ]dec-4-yl)-phenyl]-acetamide
314	 <p>4-[4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-butyramide</p>
315	 <p>N-(3,4-Dichloro-phenyl)-4-[4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-butyramide</p>
316	 <p>2-[3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide</p>
317	 <p>N-(3,4-Dichloro-phenyl)-2-[3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-acetamide</p>

Figure 1 Suite 71

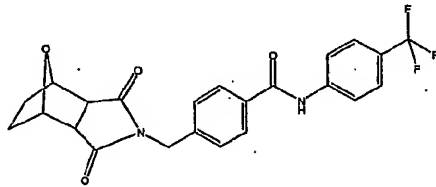
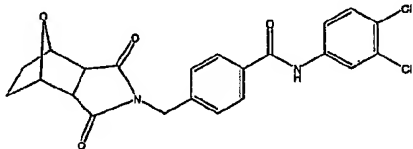
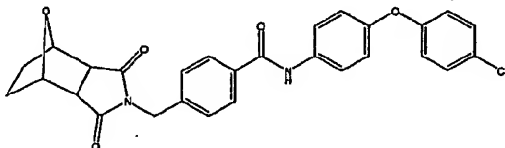
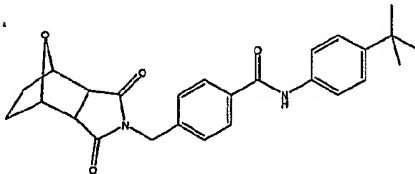
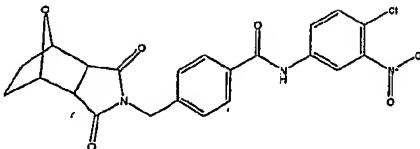
318	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-benzamide</p>
319	 <p>N-(3,4-Dichloro-phenyl)-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
320	 <p>N-[4-(4-Chloro-phenoxy)-phenyl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
321	 <p>N-(4-tert-Butyl-phenyl)-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
322	 <p>N-(4-Chloro-3-nitro-phenyl)-4-(3,5-</p>

Figure 1 Suite 72



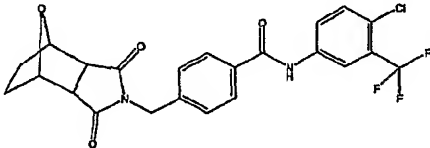
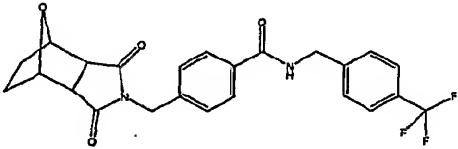
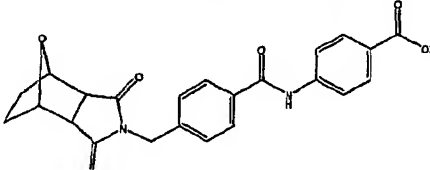
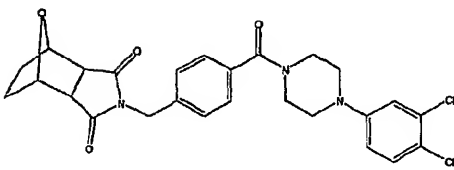
	dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-ylmethyl)-benzamide
323	 <p>N-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
324	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)-benzamide</p>
325	 <p>4-[4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzoylamino]-benzoic acid</p>
326	 <p>4-{4-[4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzyl}-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>

Figure 1 Suite 73

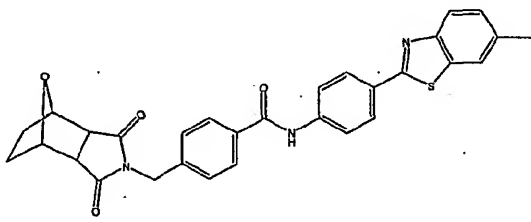
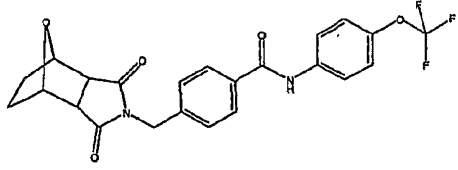
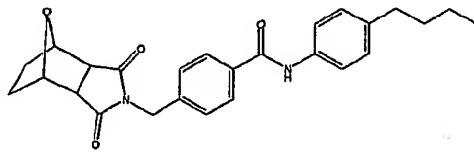
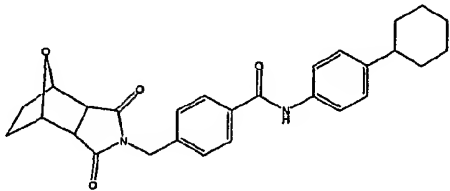
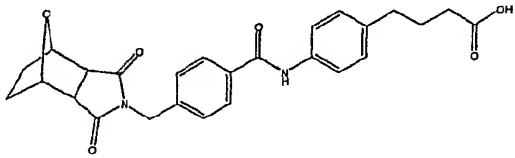
327	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[4-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-phenyl]-benzamide</p>
328	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-benzamide</p>
329	 <p>N-(4-Butyl-phenyl)-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
330	 <p>N-(4-Cyclohexyl-phenyl)-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
331	 <p></p>

Figure 1 Suite 74

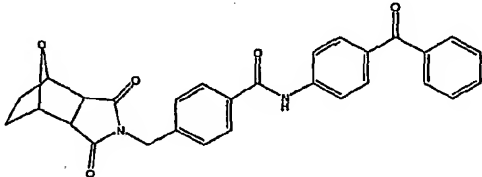
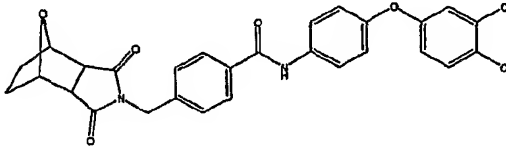
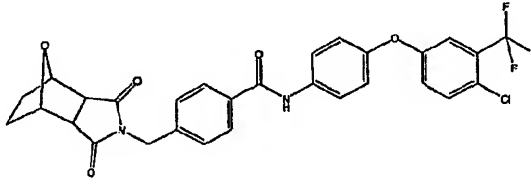
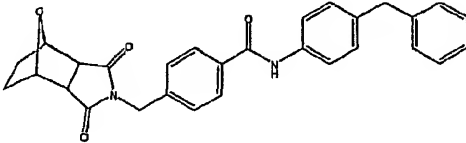
	4-{4-[4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-ylmethyl)-benzoylamino]-phenyl}-butyric acid
332	 <p>N-(4-Benzoyl-phenyl)-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
333	 <p>N-[4-(3,4-Dichloro-phenoxy)-phenyl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
334	 <p>N-[4-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenoxy)-phenyl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
335	 <p>N-(4-Benzyl-phenyl)-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>

Figure 1 Suite 75

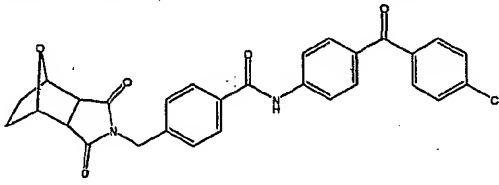
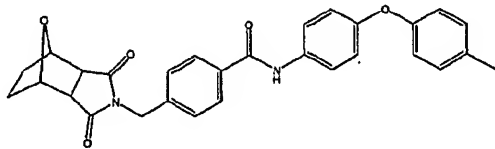
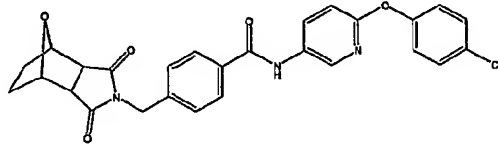
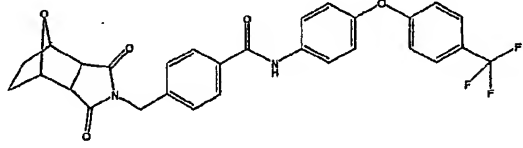
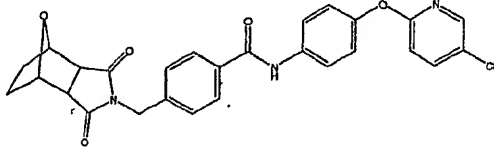
336	 <p>N-[4-(4-Chloro-benzoyl)-phenyl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
337	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-(4-p-tolyloxy-phenyl)-benzamide</p>
338	 <p>N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-pyridin-3-yl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
339	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-phenyl]-benzamide</p>
340	 <p>N-[4-(5-Chloro-pyridin-2-yloxy)-</p>

Figure 1 Suite 76

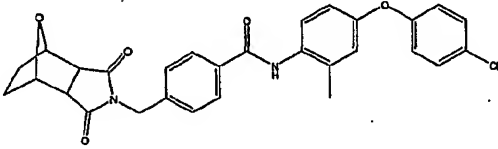
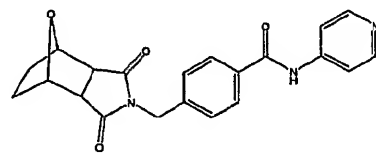
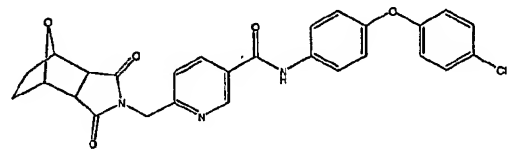
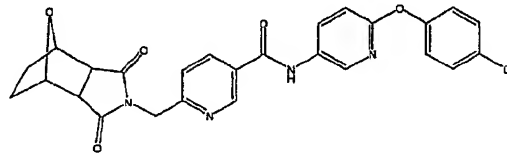
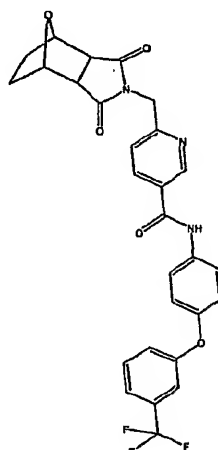
	phenyl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-ylmethyl)-benzamide
341	 <p>N-[4-(4-Chloro-phenoxy)-2-methyl-phenyl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
342	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-pyridin-4-yl-benzamide</p>
343	 <p>N-[4-(4-Chloro-phenoxy)-phenyl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide</p>
344	 <p>N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-pyridin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide</p>

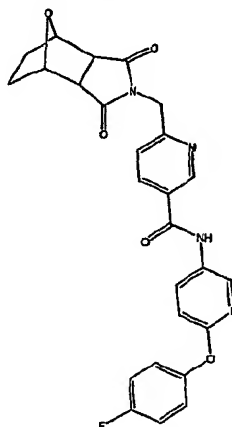
Figure 1 Suite 77

345



6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-nicotinamide

346



6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl]-nicotinamide

Figure 1 Suite 78

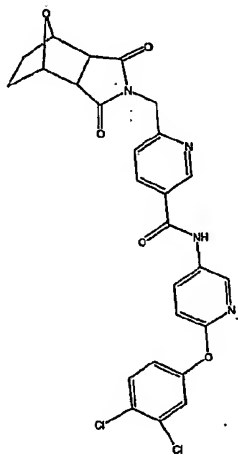
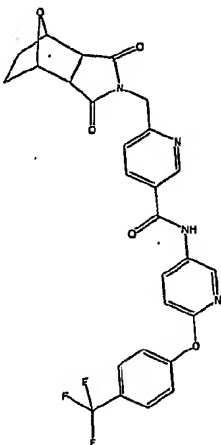
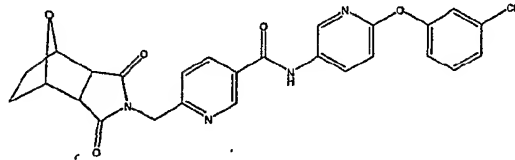
347	 <p>N-[6-(3,4-Dichloro-phenoxy)-pyridin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide</p>
348	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-pyridin-3-yl]-nicotinamide</p>
349	 <p>N-[6-(3-Chloro-phenoxy)-pyridin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-</p>

Figure 1 Suite 79

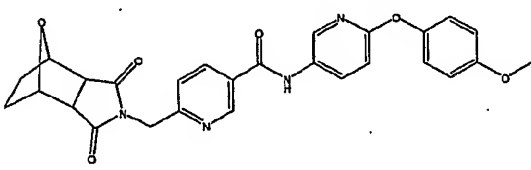
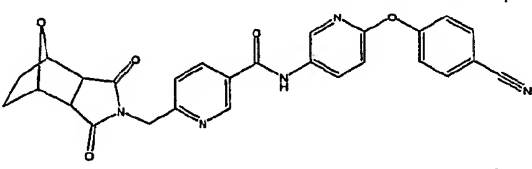
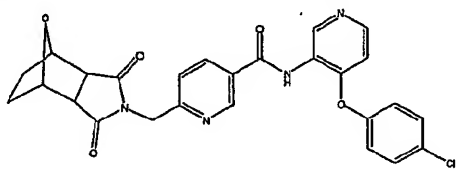
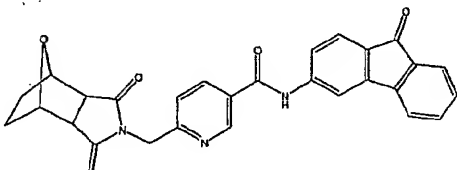
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide
350	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(4-methoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl]-nicotinamide</p>
351	 <p>N-[6-(4-Cyano-phenoxy)-pyridin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide</p>
352	 <p>N-[4-(4-Chloro-phenoxy)-pyridin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide</p>
353	 <p>6-(3,5'-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-yl)-nicotinamide</p>

Figure 1 Suite 80



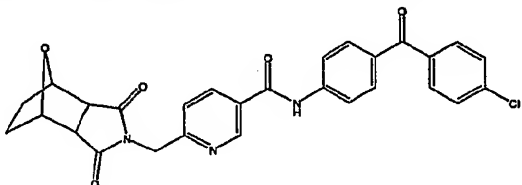
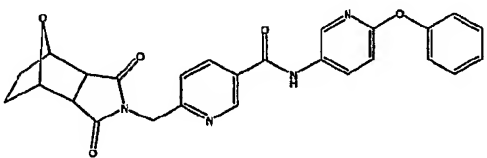
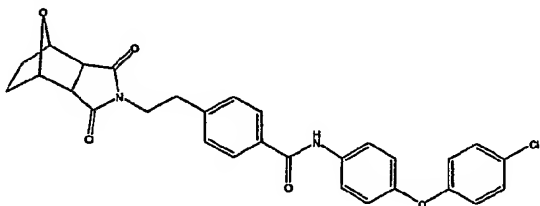
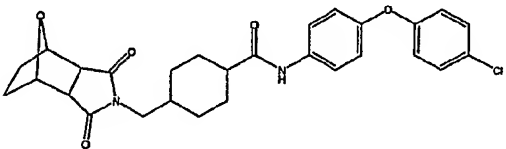
354	 <p>N-[4-(4-Chloro-benzoyl)-phenyl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,5</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide</p>
355	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-nicotinamide</p>
356	 <p>N-[4-(4-Chloro-phenoxy)-phenyl]-4-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-benzamide</p>
357	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-cyclohexanecarboxylic acid [4-(4-chloro-phenoxy)-phenyl]-amide</p>

Figure 1 Suite 81

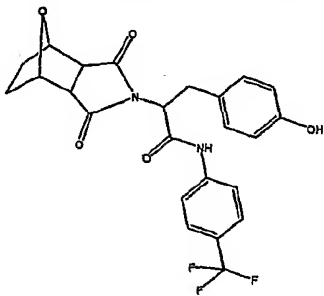
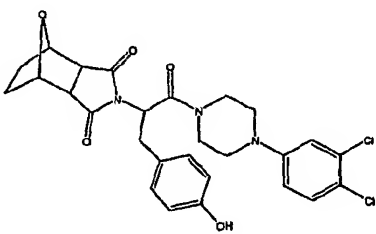
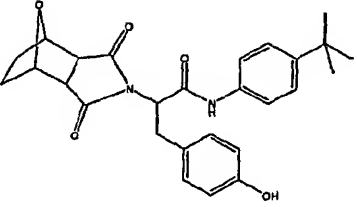
358	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(4-hydroxy-phenyl)-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide</p>
359	 <p>4-[2-[4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl]-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
360	 <p>N-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionamide</p>

Figure 1 Suite 82

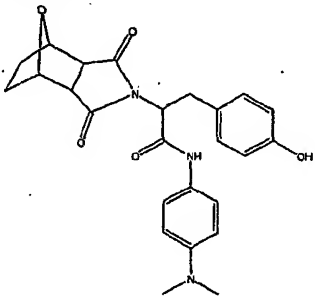
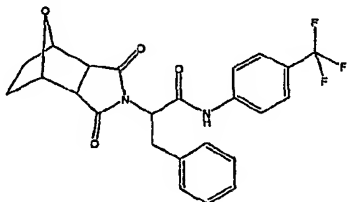
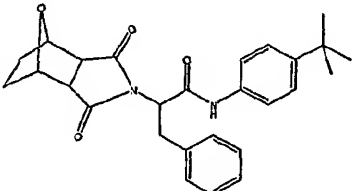
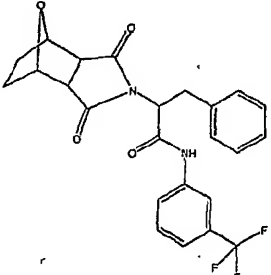
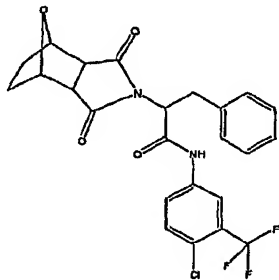
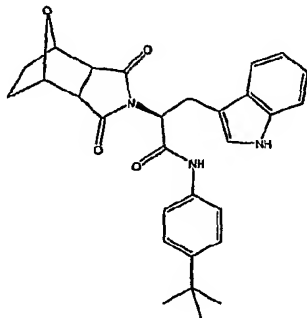
361	 <p>N-(4-Dimethylamino-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionamide</p>
362	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-phenyl-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide</p>
363	 <p>N-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-phenyl-propionamide</p>
364	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-phenyl-N-(3-(trifluoromethyl)-phenyl)-propionamide</p>

Figure 1 Suite 83

	trifluoromethyl-phenyl)-propionamide
365	 <p>N-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)- 2-(dioxo-10-oxa-4-aza- tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-phenyl- propionamide</p>
366	 <p>N-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-(3,5-dioxo- 10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3- (1H-indol-3-yl)-propionamide</p>

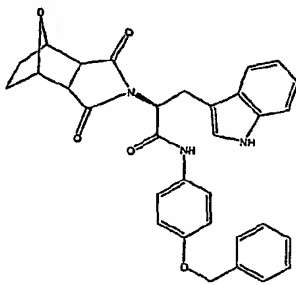
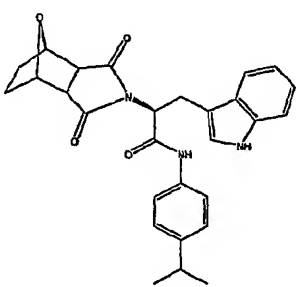
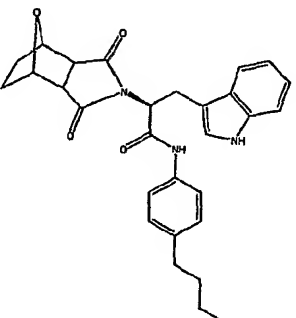
367	 <p>N-(4-Benzoyloxy-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-propionamide</p>
368	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-N-(4-isopropyl-phenyl)-propionamide</p>
369	 <p>N-(4-Butyl-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-propionamide</p>

Figure 1 Suite 85

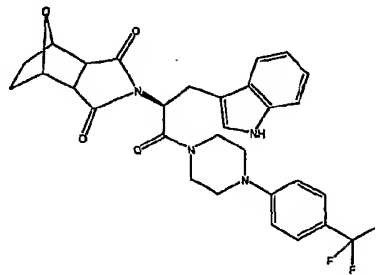
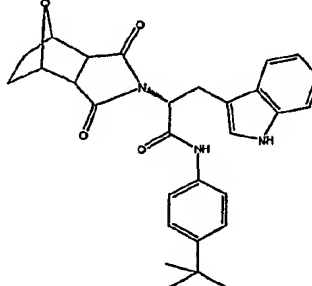
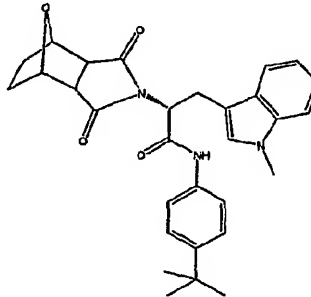
370	 <p>4-{1-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
371	 <p>N-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-propionamide</p>
372	 <p>N-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-propionamide</p>

Figure 1 Suite 86

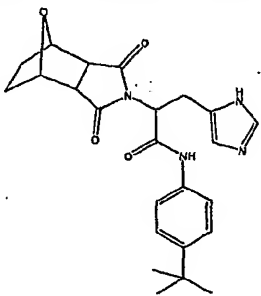
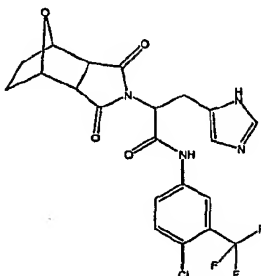
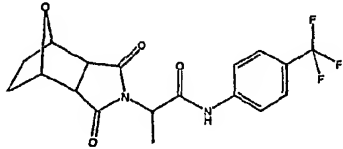
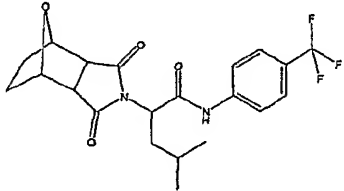
373	 <p>N-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(3H-imidazol-4-yl)-propionamide</p>
374	 <p>N-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-2-(dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(3H-imidazol-4-yl)-propionamide</p>
375	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide</p>
376	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-4-methyl-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide</p>

Figure 1 Suite 87

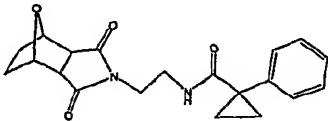
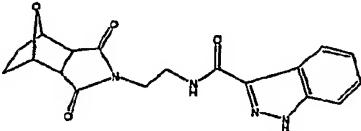
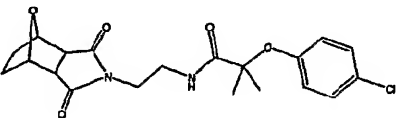
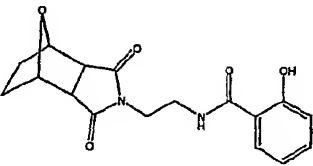
	pentanoic acid (4-trifluoromethyl-phenyl)-amide
377	 <p>1-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid [2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]]dec-4-yl)-ethyl]-amide</p>
378	 <p>1H-Indazole-3-carboxylic acid [2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]]dec-4-yl)-ethyl]-amide</p>
379	 <p>2-(4-Chloro-phenoxy)-N-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]]dec-4-yl)-ethyl]-2-methyl-propionamide</p>
380	 <p>N-[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]]dec-4-yl)-ethyl]-2-hydroxy-benzamide</p>

Figure 1 Suite 88



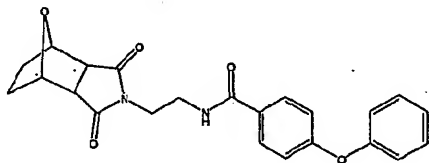
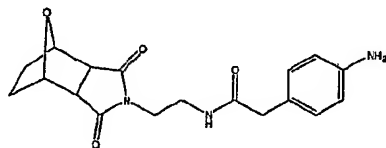
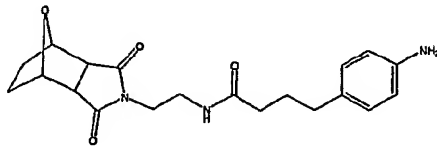
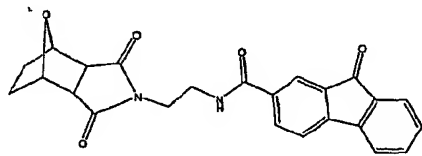
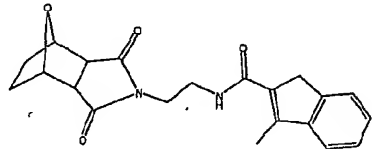
381	 <p>N-[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-4-phenoxy-benzamide</p>
382	 <p>2-(4-Amino-phenyl)-N-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-acetamide</p>
383	 <p>4-(4-Amino-phenyl)-N-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,5</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-butyramide</p>
384	 <p>9-Oxo-9H-fluorene-2-carboxylic acid [2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-amide</p>
385	 <p>3-Methyl-1H-indene-2-carboxylic acid</p>

Figure 1 Suite 89

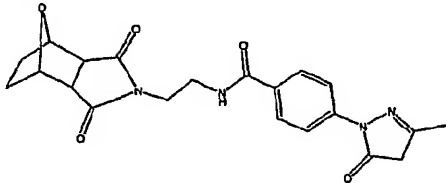
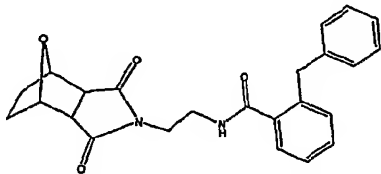
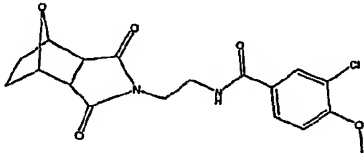
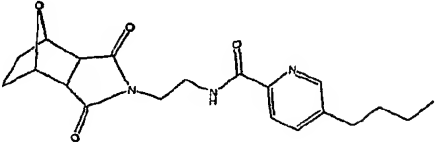
	[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-ethyl]-amide
386	 <p>N-[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-4-(3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-benzamide</p>
387	 <p>2-Benzyl-N-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-benzamide</p>
388	 <p>3-Chloro-N-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-4-methoxy-benzamide</p>
389	 <p>5-Butyl-pyridine-2-carboxylic acid [2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-amide</p>

Figure 1 Suite 90

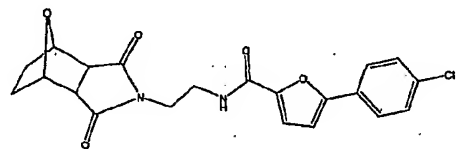
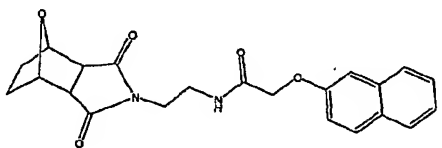
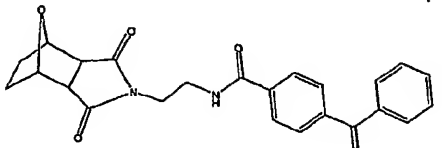
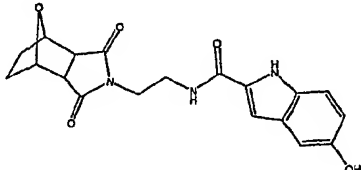
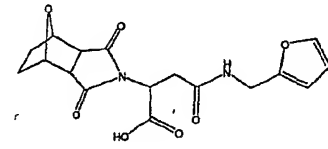
390	 <p>5-(4-Chloro-phenyl)-furan-2-carboxylic acid [2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-amide</p>
391	 <p>N-[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-2-(naphthalen-2-yloxy)-acetamide</p>
392	 <p>4-Benzoyl-N-[2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-benzamide</p>
393	 <p>5-Hydroxy-1H-indole-2-carboxylic acid [2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-amide</p>
394	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-</p>

Figure 1 Suite 91

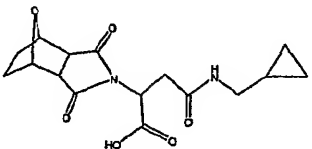
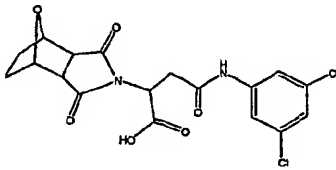
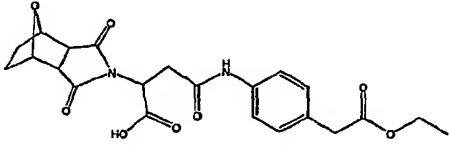
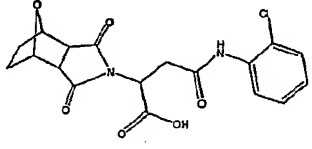
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-N-furan-2-ylmethyl-succinamic acid
395	 <p>N-Cyclopropylmethyl-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-succinamic acid</p>
396	 <p>N-(3,5-Dichloro-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-succinamic acid</p>
397	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-ethoxycarbonylmethyl-phenyl)-succinamic acid</p>
398	 <p>N-(2-Chloro-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-succinamic acid</p>

Figure 1 Suite 92

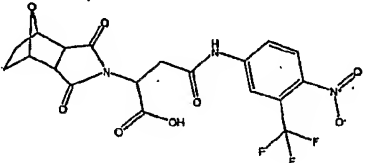
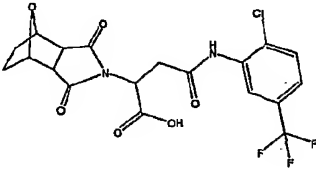
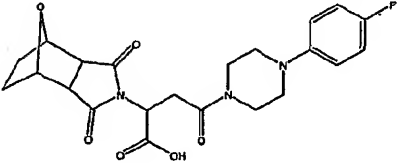
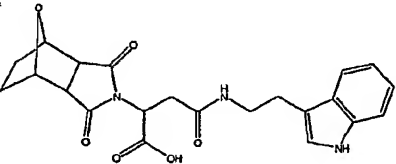
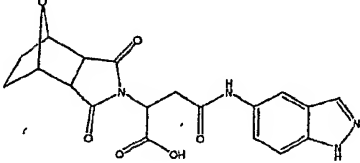
399	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-nitro-3-trifluoromethyl-phenyl)-succinamic acid</p>
400	 <p>N-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-succinamic acid</p>
401	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-4-[4-(4-fluorophenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxo-butyric acid</p>
402	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-succinamic acid</p>
403	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-</p>

Figure 1 Suite 93

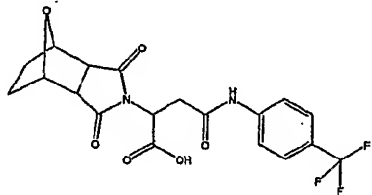
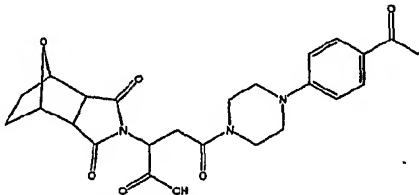
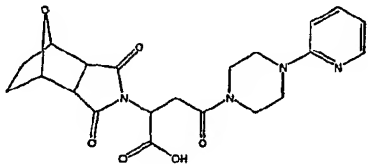
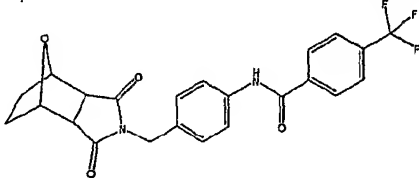
	<p>tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(1H-indazol-5-yl)-succinamic acid</p>
404	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricicyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-N-(4-trifluoromethyl-phenyl)-succinamic acid</p>
405	 <p>4-[4-(4-Acetyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-(3,5-dioxo-10-oxa-4-azatricicyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-4-oxo-butyric acid</p>
406	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricicyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-4-oxo-4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyric acid</p>
407	 <p>N-[4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricicyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide</p>

Figure 1 Suite 94

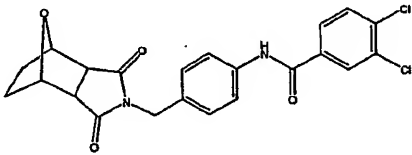
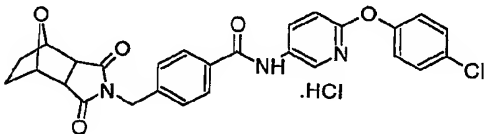
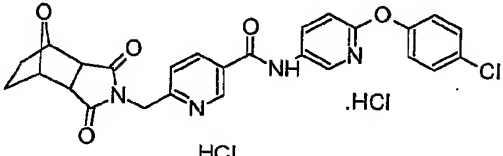
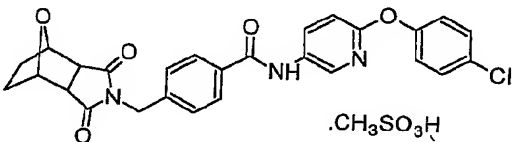
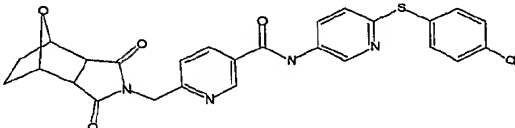
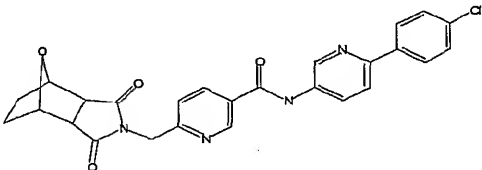
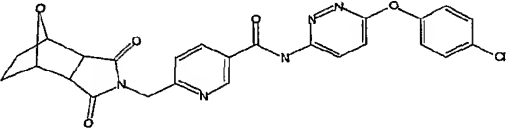
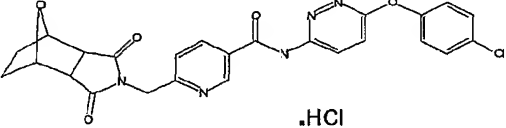
408	 <p>3,4-Dichloro-N-[4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-phenyl]-benzamide</p>
409	 <p>N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-pyridin-3-yl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide hydrochloride</p>
410	 <p>N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-pyridin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide dihydrochloride</p>
411	 <p>N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-pyridin-3-yl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide mesylate</p>

Figure 1 Suite 95

412	 <p>N-[6-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide</p>
413	 <p>N-[6-(4-Chloro-phenyl)-pyridin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide</p>
414	 <p>N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-pyridazin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide</p>
415	 <p>.HCl</p> <p>N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-pyridazin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide hydrochloride</p>



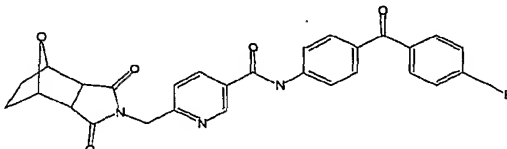
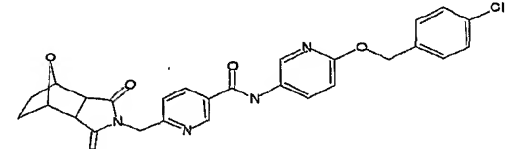
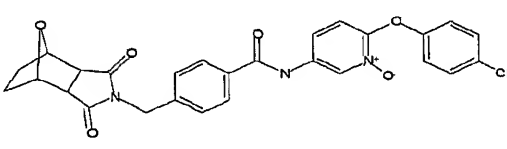
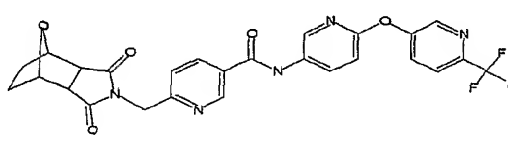
416	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[4-(4-fluoro-benzoyl)-phenyl]-nicotinamide</p>
417	 <p>N-[6-(4-Chloro-benzyloxy)-pyridin-3-yl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide</p>
418	 <p>N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-1-oxy-pyridin-3-yl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
419	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-nicotinamide</p>

Figure 1 suite 97

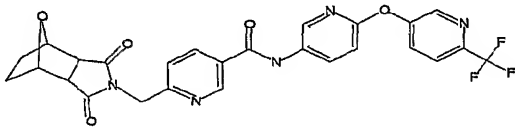
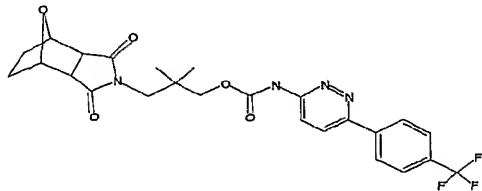
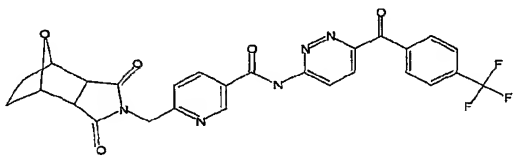
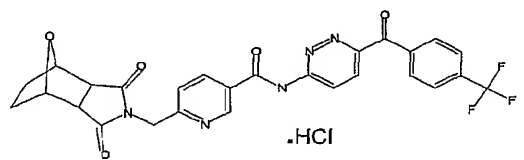
420	 <p style="text-align: center;">.HCl</p> <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-nicotinamide hydrochloride</p>
421	 <p>[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridazin-3-yl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
422	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(4-trifluoromethyl-benzoyl)-pyridazin-3-yl]-nicotinamide</p>
423	 <p style="text-align: center;">.HCl</p> <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(4-trifluoromethyl-benzoyl)-pyridazin-3-yl]-nicotinamide</p>

Figure 1 suite 98

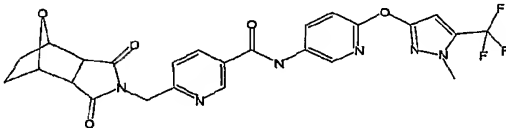
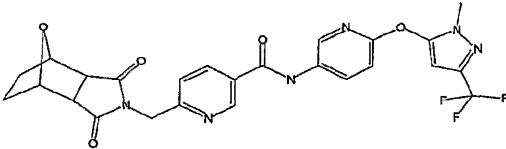
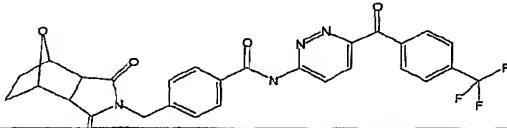
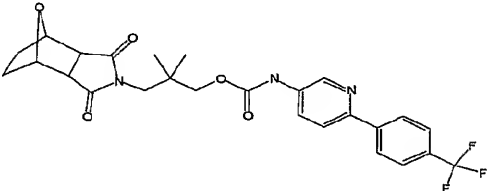
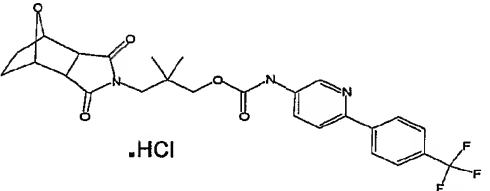
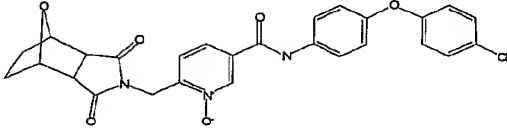
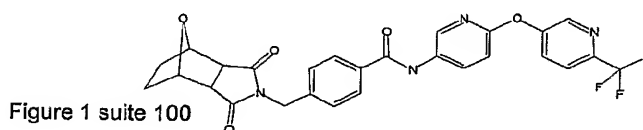
	hydrochloride
424	<p>N-(6-Cyclopropylmethoxy-pyridin-3-yl)-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinamide</p>
425	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(1-methyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-nicotinamide</p>
426	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-nicotinamide</p>
427	

Figure 1 suite 99

	4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(4-trifluoromethyl-benzoyl)-pyridazin-3-yl]-benzamide
428	 <p>[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
429	 <p>.HCl</p> <p>[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester hydrochloride</p>
430	 <p>N-[4-(4-Chloro-phenoxy)-phenyl]-6-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-1-oxy-nicotinamide</p>



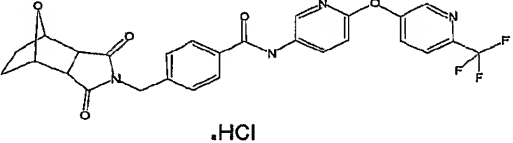
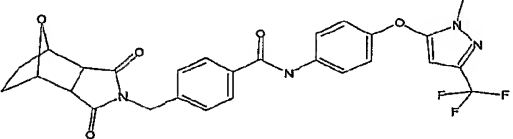
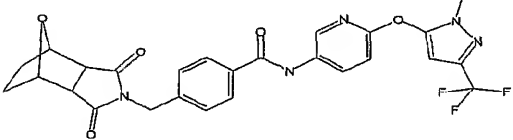
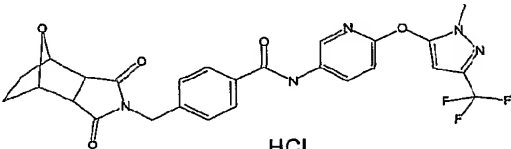
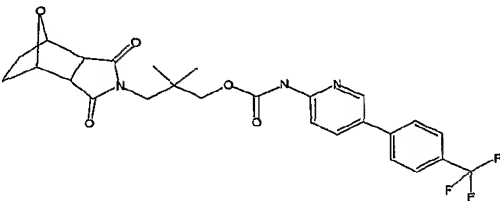
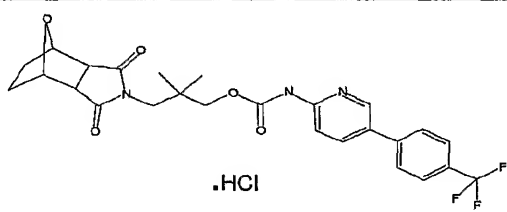
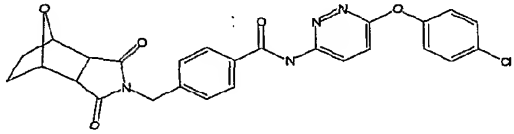
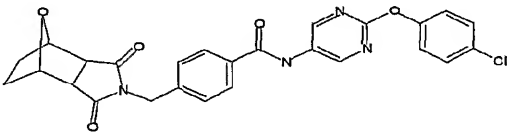
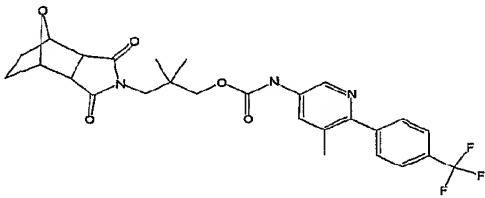
431	<p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-benzamide</p>
432	 <p>.HCl</p> <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-benzamide hydrochloride</p>
433	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[4-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-phenyl]-benzamide</p>
434	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-benzamide</p>

Figure 1 suite 101

	yl]-benzamide
435	 <p>.HCl</p> <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-N-[6-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-benzamide hydrochloride</p>
436	 <p>[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
437	 <p>.HCl</p> <p>[5-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester hydrochloride</p>

438	 <p>N-[6-(4-Chloro-phenoxy)-pyridazin-3-yl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
439	 <p>N-[2-(4-Chloro-phenoxy)-pyrimidin-5-yl]-4-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzamide</p>
440	 <p>[5-Methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>

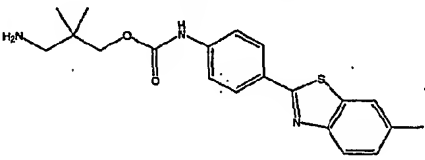
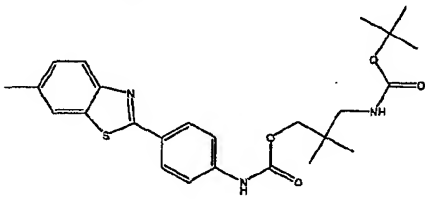
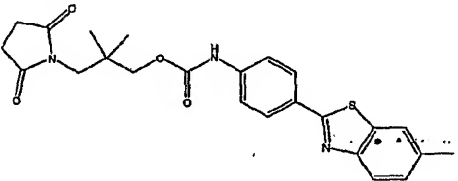
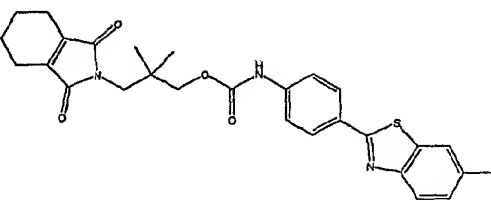
S173-1	 <p>[4-(6-Methyl-benzothiazol-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 3-amino-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
S173-2	 <p>[4-(6-Methyl-benzothiazol-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 3-tert-butoxycarbonylamino-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
S173-3	 <p>[4-(6-Methyl-benzothiazol-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 3-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
S173-4	 <p>[4-(6-Methyl-benzothiazol-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 3-(1,3-dioxo-1,3,4,5,6,7-hexahydro-isoindol-2-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>

Figure 1 Suite 104



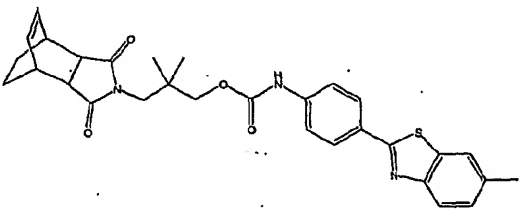
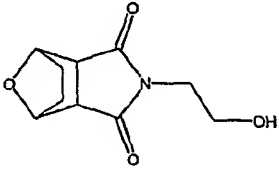
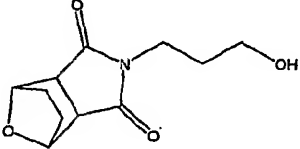
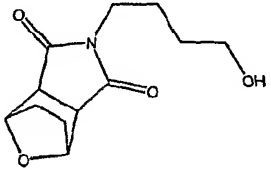
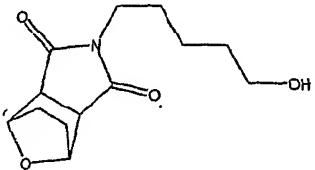
S173-5	 <p>[4-(6-Methyl-benzothiazol-2-yl)-phenyl]-carbamic acid 3-(3,5-dioxo-4-aza-tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-en-4-yl)-2,2-dimethyl-propyl ester</p>
Intermédiaire 1	 <p>4-(2-Hydroxy-ethyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 2	 <p>4-(3-Hydroxy-propyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 3	 <p>4-(4-Hydroxy-butyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 4	 <p>4-(5-Hydroxy-pentyl)-10-oxa-4-aza-</p>

Figure 1 Suite 105

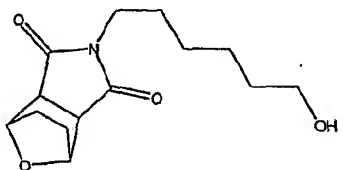
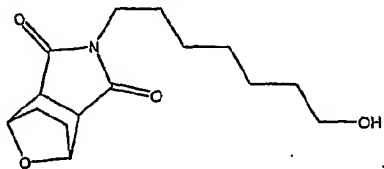
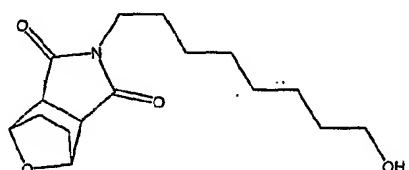
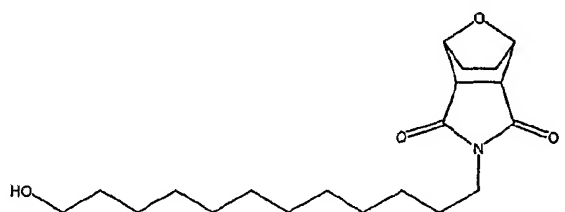
	<p>tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 5	 <p>4-(6-Hydroxy-hexyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 6	 <p>4-(7-Hydroxy-heptyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 7	 <p>4-(8-Hydroxy-octyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 8	 <p>4-(12-Hydroxy-dodecyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>

Figure 1 Suite 106

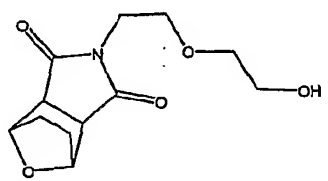
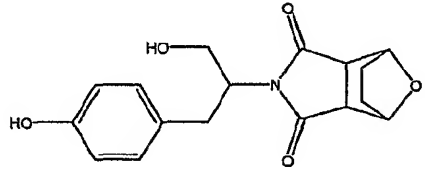
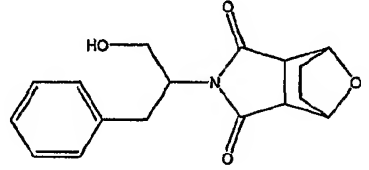
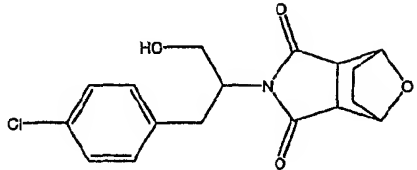
Intermédiaire 9	 <p>4-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-ethyl]-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 10	 <p>4-[2-Hydroxy-1-(4-hydroxy-benzyl)-ethyl]-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 11	 <p>4-(1-Benzyl-2-hydroxy-ethyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 12	 <p>4-[1-(4-Chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>

Figure 1 Suite 104

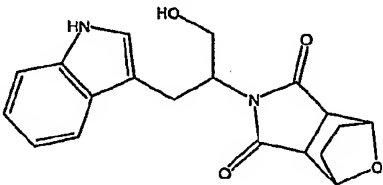
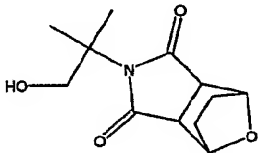
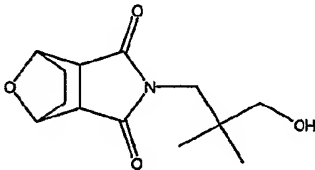
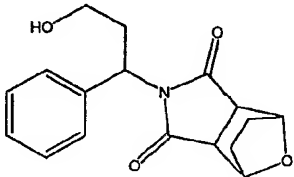
Intermédiaire 13	 <p>4-[2-Hydroxy-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-ethyl]-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 14	 <p>4-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 15	 <p>4-(3-Hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 16	 <p>4-(3-Hydroxy-1-phenyl-propyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>

Figure 1 Suite 108

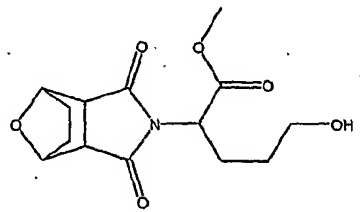
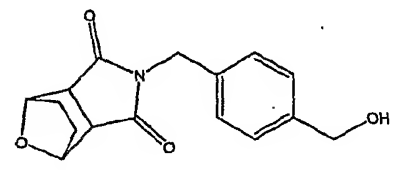
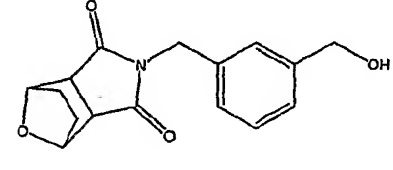
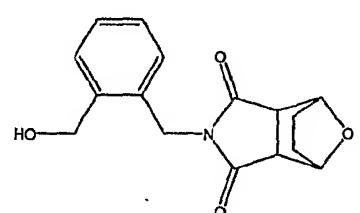
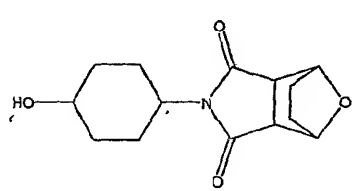
Intermédiaire 17	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-5-hydroxy-pentanoic acid methyl ester</p>
Intermédiaire 18	 <p>4-(4-Hydroxymethyl-benzyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 19	 <p>4-(3-Hydroxymethyl-benzyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 20	 <p>4-(2-Hydroxymethyl-benzyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane-3,5-dione</p>
Intermédiaire 21	

Figure 1 Suite 103

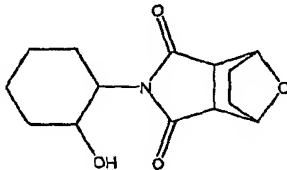
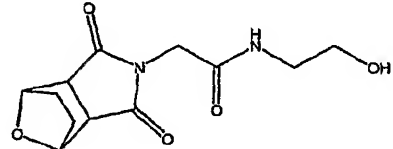
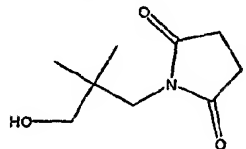
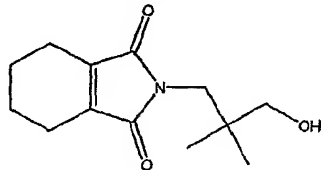
	4-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]decane-3,5-dione
Intermédiaire 22	 4-(2-Hydroxy-cyclohexyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]decane-3,5-dione
Intermédiaire 23	 2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-N-(2-hydroxyethyl)-acetamide
Intermédiaire 24	 1-(3-Hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2,5-dione
Intermédiaire 25	 2-(3-Hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-4,5,6,7-tetrahydro-isoindole-1,3-dione

Figure 1 Suite 110

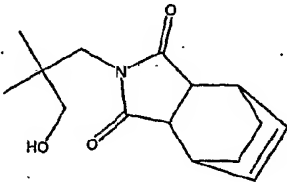
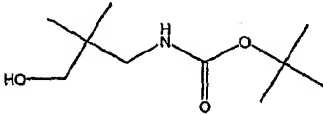
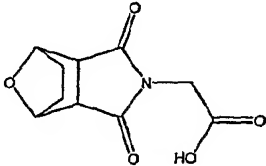
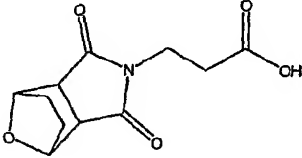
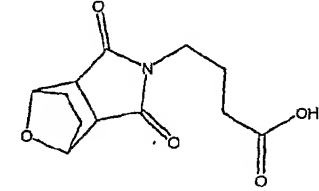
Intermédiaire 26	 <p>4-(3-Hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-4-aza-tricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undec-8-ene-3,5-dione</p>
Intermédiaire 27	 <p>(3-Hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester</p>
Intermédiaire 28	 <p>(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetic acid</p>
Intermédiaire 29	 <p>3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propionic acid</p>
Intermédiaire 30	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-</p>

Figure 1 Suite 111

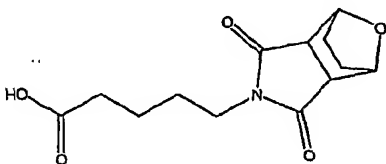
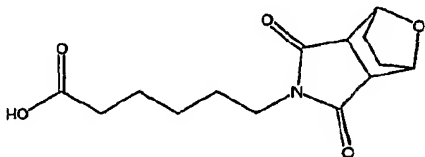
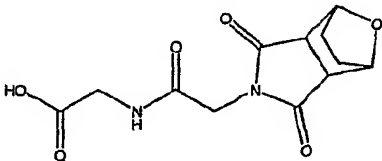
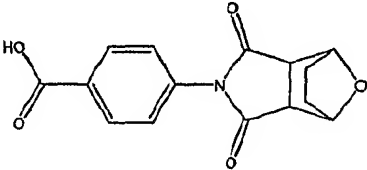
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-butyric acid
Intermédiaire 31	 <p>5-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-pentanoic acid</p>
Intermédiaire 32	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-hexanoic acid</p>
Intermédiaire 33	 <p>[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-acetylamino]-acetic acid</p>
Intermédiaire 34	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-benzoic acid</p>

Figure 1 Suite 112



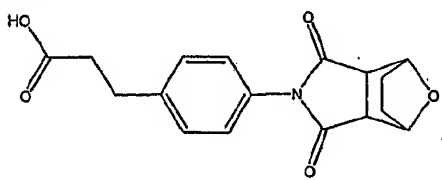
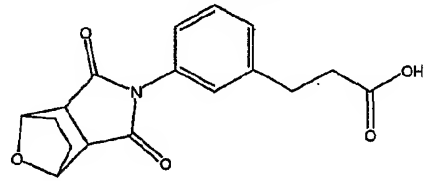
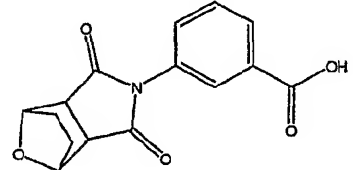
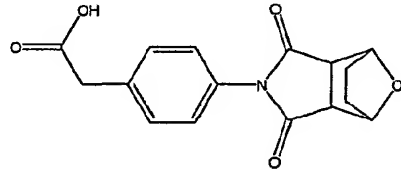
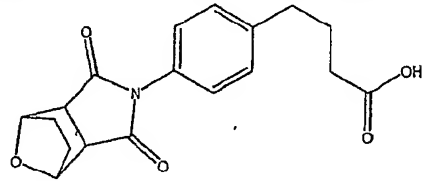
Intermédiaire 35	 <p>3-[4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-propionic acid</p>
Intermédiaire 36	 <p>3-[3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-propionic acid</p>
Intermédiaire 37	 <p>3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-benzoic acid</p>
Intermédiaire 38	 <p>[4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-acetic acid</p>
Intermédiaire 39	 <p>4-[4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-</p>

Figure 1 Suite 113

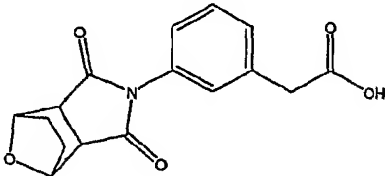
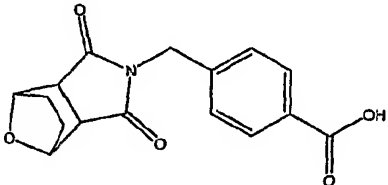
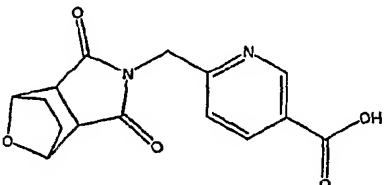
	tricyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> ]dec-4-yl)-phenyl]-butyric acid
Intermédiaire 40	 <p>[3-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-phenyl]-acetic acid</p>
Intermédiaire 41	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-benzoic acid</p>
Intermédiaire 42	 <p>6-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-nicotinic acid</p>

Figure 1 Suite *MM*

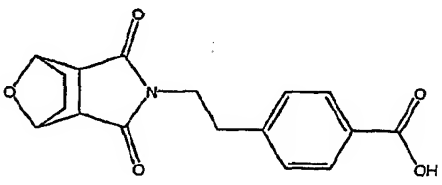
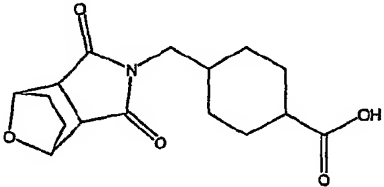
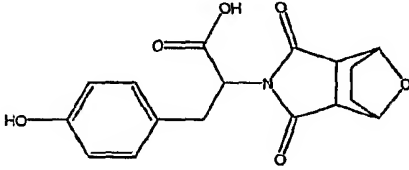
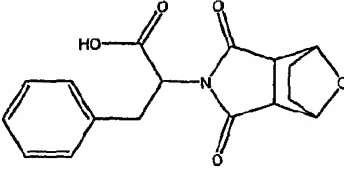
Intermédiaire 43	 <p>4-[2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-ethyl]-benzoic acid</p>
Intermédiaire 44	 <p>4-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ylmethyl)-cyclohexanecarboxylic acid</p>
Intermédiaire 45	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid</p>
Intermédiaire 46	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-phenyl-propionic acid</p>

Figure 1 Suite 115

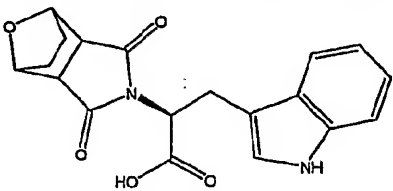
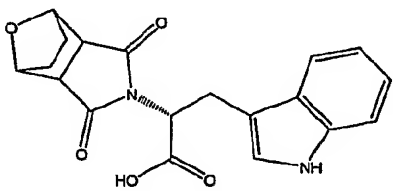
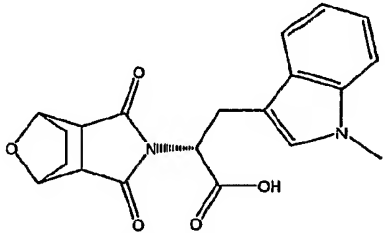
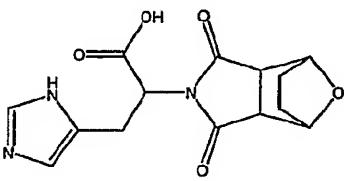
Intermédiaire 47	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-propionic acid</p>
Intermédiaire 48	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-propionic acid</p>
Intermédiaire 49	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-propionic acid</p>
Intermédiaire 50	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-3-(3H-imidazol-4-yl)-propionic acid</p>

Figure 1 Suite 116

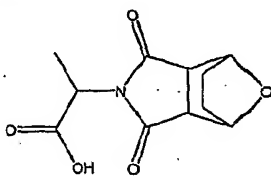
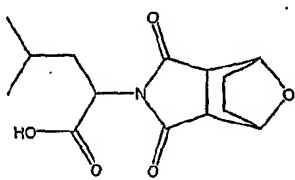
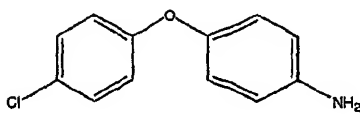
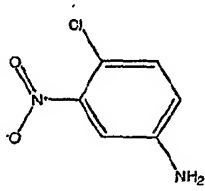
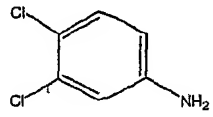
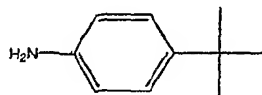
Intermédiaire 51	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-propionic acid</p>
Intermédiaire 52	 <p>2-(3,5-Dioxo-10-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-yl)-4-methylpentanoic acid</p>
Sous-structure 1	
Sous-structure 2	
Sous-structure 3	
Sous-structure 4	

Figure 1 Suite 117

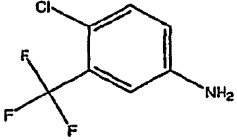
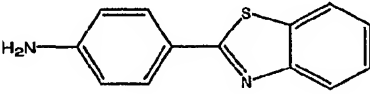
Sous-structure 5	 <chem>Nc1ccc(Cl)c(C(F)F)c1</chem>
Sous-structure 6	 <chem>Nc1ccc(cc1)-c2nc3ccccc3s2</chem>

Figure 1 Suite 118

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/002623

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D491/18 A61K31/407

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	EP 0 626 384 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 30 November 1994 (1994-11-30) page 35, lines 42,43; examples 9-A -----	1-8
X	JOSHI, BALAWANT ET AL: "Synthesis and anticonvulsant activity of 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane derivatives. Part I. N-Alkyl, N-aryl and N-heteroaryl derivatives of 3,6-epoxyhexahydrophthalimide" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY (1983), 22B(2), 131-5, 1983, XP009026794 page 132; examples 6-9,35 ----- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

\* Special categories of cited documents

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 March 2005

Date of mailing of the international search report

06/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/002623

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/062241 A (BALOG JAMES AARON ;BRISTOLS MYERS SQUIBB COMPANY (US); CORTE JAMES) 31 July 2003 (2003-07-31) page 1, lines 15-18 page 148 - page 159; table 2 claim 1 -----	1-16
Y	WO 02/076989 A (UNIV NEWCASTLE RES ASSOCIATES ;ACKLAND STEPHEN (AU); MCCLUSKEY ADA) 3 October 2002 (2002-10-03) page 1, lines 1-5 table 2 example 18 claim 1 -----	1-16
Y	MCCLUSKEY, ADAM ET AL: "The inhibition of protein phosphatases 1 and 2A: a new target for rational anti- cancer drug design?" ANTI-CANCER DRUG DESIGN (2001), 16(6), 291-303, 2001, XP009026795 page 291, paragraph 1 page 295; table I -----	1-16
Y	SHANNON, EDWARD J. ET AL: "Immunomodulatory assays to study structure-activity relationships of thalidomide" IMMUNOPHARMACOLOGY (1997), 35(3), 203-212, 1997, XP001179838 page 204, paragraph 3 page 206; table 2 -----	1-16
Y	TIAN S L ET AL: "STUDIES ON ANTI-TUMOR AGENTS I: SYNTHESIS AND ANTI-CANCER ACTIVITY OF AMINO ACID DERIVATIVES OF NORCANTHARIDIN" YAO HSUEH HSUEH PAO - ACTA PHARMACEUTICA SINICA, BEIJING, CN, vol. 28, no. 11, 1993, pages 870-875, XP001055321 ISSN: 0513-4870 abstract page 870; figure 1; examples V-1,V-2,V-3,V-4,V-5,V-6,V-7 -----	1-16
A	US 2003/181728 A1 (BALOG JAMES AARON ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25) claim 1 -----	1-16
A	WO 02/00617 A (GOTTARDIS MARCO M ;SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); SACK JOHN S (US);) 3 January 2002 (2002-01-03) example 36 -----	1-16



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/002623

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0626384	A	30-11-1994	AU	678451 B2	29-05-1997
			AU	6329594 A	01-12-1994
			CA	2124242 A1	28-11-1994
			CN	1098102 A	01-02-1995
			EP	0626384 A1	30-11-1994
			FI	942393 A	28-11-1994
			HU	71118 A2	28-11-1995
			JP	6340671 A	13-12-1994
			US	5399725 A	21-03-1995
			US	5508445 A	16-04-1996
			US	5539130 A	23-07-1996
			US	5512690 A	30-04-1996
			US	5618946 A	08-04-1997
WO 03062241	A	31-07-2003	BR	0215281 A	19-10-2004
			CA	2471342 A1	31-07-2003
			EP	1458723 A1	22-09-2004
			WO	03062241 A1	31-07-2003
			US	2004077605 A1	22-04-2004
WO 02076989	A	03-10-2002	WO	02076989 A1	03-10-2002
			CA	2441377 A1	03-10-2002
			JP	2004531500 T	14-10-2004
			US	2004209934 A1	21-10-2004
US 2003181728	A1	25-09-2003	AU	2002364082 A1	09-07-2003
			EP	1467979 A2	20-10-2004
			WO	03053358 A2	03-07-2003
WO 0200617	A	03-01-2002	AU	1560902 A	08-01-2002
			AU	6700801 A	08-01-2002
			AU	8821301 A	08-01-2002
			BR	0111869 A	23-09-2003
			CA	2413417 A1	03-01-2002
			CA	2413596 A1	03-01-2002
			CA	2413683 A1	03-01-2002
			CN	1443187 A	17-09-2003
			CN	1454083 A	05-11-2003
			CZ	20024214 A3	16-04-2003
			CZ	20024250 A3	15-10-2003
			EP	1297108 A2	02-04-2003
			EP	1299094 A2	09-04-2003
			EP	1299385 A2	09-04-2003
			HU	0303165 A2	29-12-2003
			HU	0303172 A2	29-12-2003
			JP	2004509072 T	25-03-2004
			JP	2004515462 T	27-05-2004
			JP	2004517606 T	17-06-2004
			NO	20026167 A	20-12-2002
			NO	20026194 A	26-02-2003
			TR	200202702 T2	21-12-2004
			WO	0200716 A2	03-01-2002
			WO	0200653 A2	03-01-2002
			WO	0200617 A2	03-01-2002
			US	2003114420 A1	19-06-2003
			US	2004077606 A1	22-04-2004
			US	2002173445 A1	21-11-2002
			US	2002058290 A1	16-05-2002

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/002623

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0200617	A	ZA 200209530 A	23-02-2004
		ZA 200210313 A	19-03-2004
		AU 6994301 A	02-04-2002
		BG 107675 A	31-12-2003
		BR 0113980 A	24-06-2003
		CA 2423071 A1	28-03-2002
		CZ 20030780 A3	14-01-2004
		EE 200300108 A	15-02-2005
		EP 1319007 A1	18-06-2003
		HU 0400455 A2	28-06-2004
		JP 2004509895 T	02-04-2004
		MX PA03002412 A	05-05-2004
		NO 20031266 A	13-05-2003
		NZ 524803 A	24-09-2004
		PL 361707 A1	04-10-2004
		SK 4982003 A3	04-05-2004
		WO 0224702 A1	28-03-2002

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2004/002623

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D491/18 A61K31/407

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
X	EP 0 626 384 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 30 novembre 1994 (1994-11-30) page 35, ligne 42,43; exemples 9-A -----	1-8
X	JOSHI, BALAWANT ET AL: "Synthesis and anticonvulsant activity of 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane derivatives. Part I. N-Alkyl, N-aryl and N-heteroaryl derivatives of 3,6-epoxyhexahydrophthalimide" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY (1983), 22B(2), 131-5, 1983, XP009026794 page 132; exemples 6-9,35 ----- -/-	1-8

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### ° Catégories spéciales de documents cités

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 mars 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/04/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P B 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Samsam Bakhtiary, M

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2004/002623

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 03/062241 A (BALOG JAMES AARON ;BRISTOLS MYERS SQUIBB COMPANY (US); CORTE JAMES) 31 juillet 2003 (2003-07-31) page 1, ligne 15-18 page 148 - page 159; tableau 2 revendication 1 -----	1-16
Y	WO 02/076989 A (UNIV NEWCASTLE RES ASSOCIATES ;ACKLAND STEPHEN (AU); MCCLUSKEY ADA) 3 octobre 2002 (2002-10-03) page 1, ligne 1-5 tableau 2 exemple 18 revendication 1 -----	1-16
Y	MCCLUSKEY, ADAM ET AL: "The inhibition of protein phosphatases 1 and 2A: a new target for rational anti- cancer drug design?" ANTI-CANCER DRUG DESIGN (2001), 16(6), 291-303, 2001, XP009026795 page 291, alinéa 1 page 295; tableau I -----	1-16
Y	SHANNON, EDWARD J. ET AL: "Immunomodulatory assays to study structure-activity relationships of thalidomide" IMMUNOPHARMACOLOGY (1997), 35(3), 203-212, 1997, XP001179838 page 204, alinéa 3 page 206; tableau 2 -----	1-16
Y	TIAN S L ET AL: "STUDIES ON ANTI-TUMOR AGENTS I: SYNTHESIS AND ANTI-CANCER ACTIVITY OF AMINO ACID DERIVATIVES OF NORCANTHARIDIN" YAO HSUEH HSUEH PAO - ACTA PHARMACEUTICA SINICA, BEIJING, CN, vol. 28, no. 11, 1993, pages 870-875, XP001055321 ISSN: 0513-4870 abrégé page 870; figure 1; exemples V-1,V-2,V-3,V-4,V-5,V-6,V-7 -----	1-16
A	US 2003/181728 A1 (BALOG JAMES AARON ET AL) 25 septembre 2003 (2003-09-25) revendication 1 -----	1-16
A	WO 02/00617 A (GOTTARDIS MARCO M ;SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); SACK JOHN S (US);) 3 janvier 2002 (2002-01-03) exemple 36 -----	1-16

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2004/002623

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0626384	A	30-11-1994	AU 678451 B2	29-05-1997
			AU 6329594 A	01-12-1994
			CA 2124242 A1	28-11-1994
			CN 1098102 A	01-02-1995
			EP 0626384 A1	30-11-1994
			FI 942393 A	28-11-1994
			HU 71118 A2	28-11-1995
			JP 6340671 A	13-12-1994
			US 5399725 A	21-03-1995
			US 5508445 A	16-04-1996
			US 5539130 A	23-07-1996
			US 5512690 A	30-04-1996
			US 5618946 A	08-04-1997
WO 03062241	A	31-07-2003	BR 0215281 A	19-10-2004
			CA 2471342 A1	31-07-2003
			EP 1458723 A1	22-09-2004
			WO 03062241 A1	31-07-2003
			US 2004077605 A1	22-04-2004
WO 02076989	A	03-10-2002	WO 02076989 A1	03-10-2002
			CA 2441377 A1	03-10-2002
			JP 2004531500 T	14-10-2004
			US 2004209934 A1	21-10-2004
US 2003181728	A1	25-09-2003	AU 2002364082 A1	09-07-2003
			EP 1467979 A2	20-10-2004
			WO 03053358 A2	03-07-2003
WO 0200617	A	03-01-2002	AU 1560902 A	08-01-2002
			AU 6700801 A	08-01-2002
			AU 8821301 A	08-01-2002
			BR 0111869 A	23-09-2003
			CA 2413417 A1	03-01-2002
			CA 2413596 A1	03-01-2002
			CA 2413683 A1	03-01-2002
			CN 1443187 A	17-09-2003
			CN 1454083 A	05-11-2003
			CZ 20024214 A3	16-04-2003
			CZ 20024250 A3	15-10-2003
			EP 1297108 A2	02-04-2003
			EP 1299094 A2	09-04-2003
			EP 1299385 A2	09-04-2003
			HU 0303165 A2	29-12-2003
			HU 0303172 A2	29-12-2003
			JP 2004509072 T	25-03-2004
			JP 2004515462 T	27-05-2004
			JP 2004517606 T	17-06-2004
			NO 20026167 A	20-12-2002
			NO 20026194 A	26-02-2003
			TR 200202702 T2	21-12-2004
			WO 0200716 A2	03-01-2002
			WO 0200653 A2	03-01-2002
			WO 0200617 A2	03-01-2002
			US 2003114420 A1	19-06-2003
			US 2004077606 A1	22-04-2004
			US 2002173445 A1	21-11-2002
			US 2002058290 A1	16-05-2002

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/002623

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0200617      A		ZA      200209530 A	23-02-2004
		ZA      200210313 A	19-03-2004
		AU      6994301 A	02-04-2002
		BG      107675 A	31-12-2003
		BR      0113980 A	24-06-2003
		CA      2423071 A1	28-03-2002
		CZ      20030780 A3	14-01-2004
		EE      200300108 A	15-02-2005
		EP      1319007 A1	18-06-2003
		HU      0400455 A2	28-06-2004
		JP      2004509895 T	02-04-2004
		MX      PA03002412 A	05-05-2004
		NO      20031266 A	13-05-2003
		NZ      524803 A	24-09-2004
		PL      361707 A1	04-10-2004
		SK      4982003 A3	04-05-2004
		WO      0224702 A1	28-03-2002
<hr/>			